

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1907-1908.

N° 55.

ÉTUDE PHARMACO-CHIMIQUE COMPARÉE

SUR

LA DIGITALE SAUVAGE, LA DIGITALE CULTIVÉE

ET LES DIGITALINES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

LE JANVIER 1908

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

(MENTION PHARMACIE)

PAR

Emile DÉJEAN

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

PRIX BRASSAC, 1905-1906. — PRIX LEFRANC, 1907.

JURY { MM. JADIN, Professeur, *Président*.
PLANCHON, Professeur.
ASTRUC, Agrégé.

TOULOUSE

IMPRIMERIE DOULADOURE-PRIVAT

39, RUE SAINT-ROME, 39

1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1907-1908.

N° 55.

ÉTUDE PHARMACO-CHIMIQUE COMPARÉE

SUR

LA DIGITALE SAUVAGE, LA DIGITALE CULTIVÉE

ET LES DIGITALINES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

LE JANVIER 1908

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

(MENTION PHARMACIE)

PAR

Emile DÉJEAN

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

PRIX BRASSAC, 1905-1906. — PRIX LEFRANC, 1907.



JURY

MM. JADIN, Professeur, *Président*.
PLANCHON, Professeur.
ASTRUC, Agrégé.

TOULOUSE

IMPRIMERIE DOULADOURE-PRIVAT

39, RUE SAINT-ROME, 39

1908

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PROFESSEURS

MM.

G. MASSOL, I. P. U, DIRECTEUR..	<i>Physique.</i>
L. COURCHET, I. P. U.....	{ <i>Histoire naturelle des médicaments.</i> <i>Botanique.</i>
C. ASTRE, I. P. U.....	
L. PLANCHON, I. P. U.....	<i>Chimie générale.</i>
F. JADIN, I. P. U.....	<i>Matière médicale.</i>
H. IMBERT, I. P. U.....	<i>Pharmacie.</i>
H. FONZES-DIACON, I. P. U....	<i>Chimie analytique et toxicologie.</i>
	<i>Chimie minérale.</i>

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM.

ASTRUC, A. U, chargé de cours.....	<i>Minéralogie et Hydrologie.</i>
GAUCHER, I. P., chargé de cours.....	<i>Botanique cryptogamique.</i>
ASTRUC, A. U, chargé de cours.....	<i>Pharmacie galénique.</i>
TARBOURIECH, A. U, chargé de cours.	<i>Analyse qualitative.</i>

AGRÉGÉS

MM. GAUCHER, I. P. U.
ASTRUC, A. U.
TARBOURIECH, A. U.

Secrétaire : IZARD, I. P. U.

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JADIN

PHARMACIEN EN CHEF DES HÔPITAUX.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. PLANCHON.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ASTRUC

DOCTEUR ÈS SCIENCES.

Hommage de ma vive gratitude.

MEIS ET AMICIS.

dents d'intoxication dus à l'emploi d'une quantité exagérée de feuilles cultivées que l'on utilise bien souvent à défaut de la sauvage. Damman, Behrens et Karl Kothe¹ rapportent des empoisonnements dus à l'emploi de la digitale cultivée. — Il est évident que c'est la plante qui choisit le terrain pour ainsi dire, et le fait de croissance spontanée de la digitale à la surface de certains sols montre tout simplement qu'elle trouve, dans les éléments minéraux et organiques de ce terrain, les principes nécessaires pour réaliser la synthèse des substances toxiques qu'elle est susceptible de former, et cette synthèse elle la réalisera tout aussi bien lorsqu'elle est cultivée, à la condition que les principes de même nature se trouvent dans le terrain de culture.

Devant toutes ces considérations, nous avons résolu d'entreprendre l'étude comparée de la digitale sauvage et de la digitale cultivée de deux régions bien différentes, des Vosges et des Pyrénées. Voici leur origine. La digitale sauvage des Vosges provient de Granges, et la digitale cultivée (exclusivement dans les jardins) provient de Gérardmer.

Granges et Gérardmer (Vosges) sont toutes deux situées dans la haute vallée de la Vologne, affluent de la Moselle, distantes l'une de l'autre de quelques kilomètres; c'est donc sensiblement le même climat et la même altitude.

La digitale sauvage des Pyrénées provient toute de la vallée moyenne du Ger (affluent de la rive droite de la Garonne), cueillie aux environs du mas-

1. Un. pharm. *Empoisonnement par la digitale cultivée*, p. 104.

sif du Cagire, tandis que la cultivée provient exclusivement de Galan (Hautes-Pyrénées).

A part le Formulaire des hôpitaux militaires français qui ne mentionne comme officinale que la digitaline amorphe¹, tous les autres formulaires de thérapeutique émettent, relativement aux digitalines, les opinions les plus diverses et les plus contradictoires. Il règne dans les digitalines les confusions les plus regrettables. Le besoin s'imposait également de faire une revue d'ensemble de cette importante question. C'est la tâche que nous avons entreprise. Mais comment résoudre un problème aussi délicat et aussi ardu? C'est par des analyses du principe actif rigoureusement conduites que nous avons pu nous tracer une voie sûre dans ce labyrinthe des digitalines. Pour pouvoir mieux apprécier les digitales sauvages et cultivées des Vosges et des Pyrénées, nous avons fait des dosages comparatifs de digitaline cristallisée dans les divers échantillons de chacune de ces digitales de trois mois en trois mois.

Avec ces mêmes plantes, nous avons préparé divers produits, tels que : infusés, macérés, alcoolatures, teintures, extraits, etc., digitoxines même, et dans chacun de ces produits ainsi obtenus, nous avons effectué des dosages rigoureux de digitaline cristallisée.

La dernière partie de notre travail traite de la

1. *Munch. mediz. Woch.* n° 47, 1906. — Cloëtta considère la digitaline chloroformique amorphe du Codex français comme un produit très impur, contenant de la digitaline, de la digitonine et beaucoup d'autres impuretés, dit-il, qu'il qualifie d'indéterminées.

toxicité comparée de la digitale sauvage et de la digitale cultivée des Vosges et des Pyrénées. Nous avons opéré sur des lapins et par la méthode des injections intra-veineuses. Pour ce genre d'expériences, M. le Dr Cadéac, de notre ville, a bien voulu nous prêter son gracieux et utile concours ; nous l'en remercions bien sincèrement.

Enfin, nos connaissances en langue allemande nous ont permis de glaner et recueillir dans les publications étrangères les meilleurs renseignements.

Nous divisons donc ce travail en trois parties, ayant chacune son intérêt, chacune sa conclusion.

Dans la première partie, après avoir fait l'histoire de la digitale, nous exposons en détail les travaux de Kiliani.

La deuxième partie traite exclusivement des dosages de divers produits connus sous le nom de digitales commerciales et des dosages comparatifs de digitale sauvage et de digitale cultivée des Vosges et des Pyrénées, ainsi que de leurs diverses préparations galéniques.

Pour être complet dans cette question, nous avons également entrepris l'étude analytique du dialysé de digitale Golaz, de l'Energetène de digitale Byla et de l'extrait fluide de digitale stérilisée de Boulanger et Dausse.

La troisième partie est une étude purement expérimentale de toxicité comparée de la digitale sauvage et cultivée des Vosges et des Pyrénées.

Mais si le sujet que nous abordons dans ce travail a bien été choisi par nous, si les conclusions aux-

quelles nous sommes parvenu sont bien le résultat de nos efforts persévérants, c'est grâce à la direction de notre excellent maître, M. le professeur agrégé ASTRUC, que nous le devons. Nous ne saurions trop le remercier pour l'intérêt manifeste qu'il a porté à nos recherches en nous admettant dans son laboratoire et pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

M. le professeur JADIN a bien voulu nous faire le grand honneur de présider notre thèse; nous lui adressons ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous avons grand plaisir à rendre hommage à l'obligeance de plusieurs personnes notables à qui nous nous sommes adressé pour avoir soit des échantillons, soit des renseignements.

Nous citerons :

MM. BUCHET, directeur de la Pharmacie Centrale,
Paris.

ADRIAN,

HOFFMANN,

BAUCHER, ex-pharmacien principal de marine ;

Les D^{rs} HOMOLLE et GENEVOIX, de Paris;

GOLAZ, pharmacien chimiste à Vevey.

BYLA ;

VILMORIN ;

MERCK et BOEHRINGER.

Nous prions donc nos aimables correspondants de vouloir bien accepter ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Botanique.

Les Digitales appartiennent à la famille des Scrophulariacées, tribu des Rhinanthées. On en connaît vingt-six espèces qui habitent l'Europe, l'Asie occidentale et moyenne.

La plus employée en médecine est la digitale pourprée (*Digitalis purpurea* L.), vulgairement connue sous les noms de Gant-de-Notre-Dame, Doigt-de-la-Vierge, Doigtier, Gantelet, Gantelée, Gantiller, Gandio, Pavée, Pisse-lait, Pétrole, Peteraux.

Les fleurs ont un réceptacle convexe sur lequel s'insèrent : un calice persistant à cinq pétales pubescents, presque libres, inégaux, acuminés, trinerviés [Kirschleger (187')], le supérieur, le plus petit de tous, imbriqués en quinconce; une corolle gamopétale, irrégulièrement tubuleuse, contractée à sa base et un peu dilatée immédiatement au-dessus de ce tube étroit; à limbe partagé en deux lèvres inégales, imbriquées, la supérieure entière ou obscurément bilobée; l'inférieure, plus grande, à trois lobes dont le médian est le plus développé, recouvert ordinairement dans le bouton, ainsi que

la lèvre supérieure, par les deux latéraux. Cette corolle est rouge pourpre ou plus pâle, rarement blanchâtre, et présente en dedans, sur la ligne médiane de la lèvre inférieure, vers la gorge, des poils et des taches arrondies plus foncées, cerclées de blanc.

L'Androcée est formé de quatre étamines, sans staminode; elles sont fortement didynames; les deux antérieures sont les plus grandes, et leurs filets, insérés sur la corolle, sont aplatis, géniculés, puis atténués vers leur sommet latéralement comprimé, qui supporte une anthère à deux loges obliques, descendantes, indépendantes, introrsées, s'ouvrant suivant leur longueur par des fentes qui se confondent supérieurement.

Le Gynécée est formé d'un ovaire libre, chargé de poils blancs, capités, légèrement épaissi à sa base en un disque glanduleux, peu épais, jaunâtre, sinueux, à deux loges antérieure et postérieure, surmonté d'un style creux dont le sommet stigmatifère se partage en deux lames stigmatifères aplaties. Dans l'angle interne de chaque loge, un placenta axile et épais, bilobé, spongieux, porte un nombre indéfini de petits ovules anatropes.

Le fruit, accompagné du calice persistant longtemps surmonté du style, est une capsule conique, acuminée, dont le péricarpe membraneux s'ouvre par une déhiscence septicide, se séparant les valves du placenta; chaque valve se divise ensuite longuement en deux moitiés.

Les graines nombreuses, petites, ovoïdes ou oblongues, d'un brun pâle, profondément alvéolées, renferment dans l'axe d'un albumen charnu un petit embryon rectiligne. La digitale est une grande herbe bisannuelle ou vivace, à racine fortement divisée ou fibreuse, à tige simple ou rarement ramifiée, plus ou moins rougeâtre, dressée, chargée d'un duvet serré, à feuilles alternes, décurrentes; les inférieures rassemblées en rosette à la base, les supérieures de plus en plus petites, ovales ou ovales-oblongues, toutes sessiles, mais

les inférieures brusquement atténuées à la base, de façon à simuler un pétiole ailé sur les bords. Ce pétiole ailé par la décurrence du limbe est concave en dessus, convexe en arête mousse en dessous, de couleur rosée ou pourprée, en bas surtout (caractère important). Le limbe est découpé en crénelures mousses (sans dents saillantes) et dont chacune est garnie d'une glande.

La face supérieure du limbe est de couleur vert foncé, presque glabre, tandis que la face inférieure est couverte de poils simples, de couleur blanchâtre, douce au toucher; les feuilles sont parcourues par des nervures formant un relief accentué pour les nervures primaires, et un réticulum assez serré et apparent par l'anastomose des nervures secondaires; l'abondance de poils donne à cette face inférieure un aspect argenté.

Les fleurs sont disposées en une longue grappe terminale, s'épanouissant du mois de juin au mois d'août; elles sont portées par des pédicelles penchés, pubescents, occupant chacun l'aisselle d'une des bractées alternes. Mais les fleurs penchent toutes du même côté.

Les dimensions des diverses parties de la plante sont : feuilles basilaires, 20 à 40 centimètres, sur 6 à 10 centimètres de large; inflorescence, 15 à 30 centimètres; pédicelle, environ 1 centimètre; calice, 1 centimètre $1/2$; corolle, 4 centimètres; gynécée, 3 centimètres de long; fruit, 1 centimètre $1/2$; graines, environ 1 millimètre de long sur $1/3$ à $1/2$ millimètre de large.

La saveur des feuilles est très amère et leur odeur, quand elles sont fraîches, désagréablement herbacée. Sèches, elles ont, au contraire, un parfum assez agréable, rappelant celui du thé.

Habitat. — La digitale habite nos bois et nos collines, dans les terrains secs, incultes, granitiques et siliceux. Elle croît dans presque toute l'Europe, sauf dans les parties purement

calcaires. Elle est cultivée comme ornementale dans les jardins.

Anatomie. — Epiderme sinueux de face, surtout l'inférieur; — stomates sur les deux faces; — longs poils tecteurs tordus, pluricellulaires, unisériés, à pointe mousse; — poils glanduleux unicellulaires ou bicellulaires et bilobés (division en long). — Un seul faisceau en arc dans la nervure. On n'y trouve point de cellules cristalligènes, comme dans les feuilles de Belladone, de Datura, de Jusquiame; — un seul rang de palissade à la partie supérieure, et à la partie inférieure trois à quatre rangées de cellules arrondies ou cylindriques séparées par des méats plus ou moins larges.

Falsifications. — Beaucoup de feuilles présentent la forme générale, l'aspect bulleux de la face supérieure et le réseau de nervures saillantes de la digitale. Mais on peut reconnaître immédiatement, avec un ou deux caractères :

La Bourrache, la grande Consoude, très rudes au toucher (la Digitale est très douce); — le Bouillon blanc, falsification très fréquente (poudre surtout) (Moeller, 1904), très doux au contraire, mais beaucoup plus laineux, à feuilles rendues presque blanches par de grands poils rameux; — le Matico, dont le réseau plus marqué encore est en petites mailles carrées; la feuille est très pointue et cordée à la base; pétiole tout différent; — l'Aunée, dont le bord est presque entier et non grossièrement crénelé, les nervures secondaires beaucoup moins obliques; — le *Conyza squarrosa* L (*Inula Conyza* D. C.) à feuilles presque entières et à dents différentes, obovales, spatulées, rudes en dessous. L'odeur en est fétide, la saveur astringente, non amère; la nervure médiane a trois faisceaux séparés; les poils sont aigus, élargis à la base, spéciaux; glandes spéciales des composées : falsification souvent signalée (Mittlacher,

1905¹⁾); — la Sauge des prés, à pétiole différent, vert, à base un peu cordée, d'odeur plutôt aromatique et à stomates de labiée (deux cellules péristomatiques seulement).

Aucune des feuilles susnommées n'a la nervure colorée.

A signaler encore comme substitutions possibles les *D. grandiflora* L., — *D. ambigua* Mur., — *D. lutea* L., — les *Verbascum nigrum* L., — *V. Phlomoïdes*, — *V. Lychnites*, — *V. Thapsiforme*.

Tschirch et Æsterle (*An. Atlas*, p. 320) ont constaté que toutes ces feuilles présentent dans la disposition de leurs nervures terminales des particularités qui permettent de les distinguer de la feuille de digitale.

La forme des poils qui recouvrent toutes ces feuilles fournit aussi d'excellents caractères pour les distinguer des feuilles de digitale.

La Digitale sauvage et la Digitale cultivée présentant la même anatomie, offrent également à l'état de fraîcheur la même similitude de réaction : les épidermes seuls diffèrent seulement les uns des autres. Les épidermes de la Digitale sauvage sont beaucoup plus pubescents que ceux de la Digitale cultivée. Cette observation, qui peut être faite à l'œil nu, devient encore plus affirmative sous le microscope, où quelques coupes examinées comparativement offrent une différence frappante. C'est là un bon moyen de diagnose qui, sans être absolu, peut permettre de distinguer la digitale sauvage de la digitale cultivée.

La digitale jaune (*Digitalis lutea* L) est une espèce des bois et des coteaux pierreux de presque toute la France (très bien acclimatée dans le Jura et les Alpes, où ne végète point la *Digitalis purpurea*); elle a des fleurs disposées en longues grappes et unilatérales, leur corolle est d'un blanc-jaunâtre, velue en dedans et sans taches; ses feuilles sont très serrées et glabres. On prétend qu'elle a les mêmes pro-

1. Mitlacher, *R. Enz. d. G. Ph.* 1905, Bd. 4, p. 397.

priétés que la digitale pourprée; mais elle n'est guère employée¹.

La *Digitalis Thapsi* L. est une espèce très voisine du *D. purpurea*, qui croît au Portugal et dans quelques autres lieux de la région méditerranéenne.

Le *D. tomentosa* Link et Hffinsg est dans le même cas.

Le *D. grandiflora* All., espèce de l'Europe moyenne, assez souvent cultivée dans nos jardins, est depuis longtemps connue comme sédatif, contro-stimulant, diurétique; il est très usité dans certains pays en médecine vétérinaire; il est très vénéneux à haute dose, c'est le *D. ambigua* Murr; il croît en France dans les régions élevées des Vosges, du Jura et descend jusque dans le Centre. Ses fleurs sont grandes et jaunes, à corolle pubescente, glanduleuse. Les feuilles ont des nervures très proéminentes; on distingue les deux formes *acutiloba* et *obtusiloba* suivant que les divisions de la corolle sont aiguës ou obtuses.

Les *D. Micrantha* Roth, *lævigata* Waldst et Kitaib.,

1. MM. Adrian et Trillat (3) ont isolé de cette digitale jaune, appelée aussi Digitale de Hongrie, une matière colorante jaune, en traitant les résidus provenant de la préparation de la Digitaline cristallisée.

Après plusieurs cristallisations, on obtient un corps se présentant sous forme de belles aiguilles jaunes, soyeuses et feutrées. Ils en ont établi la formule par la combustion et la détermination du poids moléculaire. L'analyse élémentaire ayant donné la formule $(C^4HO^3)_n$, on trouve le chiffre 268 pour $C^{16}H^{12}O^4$. Cette substance se dissout surtout à chaud dans l'alcool, le $CHCl_3$, l'alcool amylique : les solutions alcalines la dissolvent avec une belle coloration rouge.

L'HCl bouillant ne l'attaque pas; elle ne donne pas de sucre réducteur; l'acide acétique et la phénylhydrazine ne la transforment pas.

Par l'action de l'HCl ou KOH on n'obtient ni pyrocatéchine, ni phloroglucine; elle diffère donc en cela de la Digitoflavone, composé phénolique isolé par Franz Fleischer (134'). La digitoflavone ($C_{15}H_{10}O_6H_2O$) s'obtient en traitant par une solution diluée de soude, l'éther ayant servi à épuiser le macératum de poudre de feuilles de digitale dans l'alcool à 50 p. 100, distillant l'éther et épuisant le résidu par le HCl_3 qui laisse la digitoflavone à l'état insoluble. Cette substance serait très difficile à séparer complètement de la digitaline.

ferruginea L., *purpurascens* Roth., *aurea* L., *lanata* Ehrh., *fucescens* Waldst et Kitaib., *orientalis* Lamk., *viridiflora* Lindt., non usités chez nous, passent pour avoir les mêmes propriétés que le *D. purpurea*.

Récolte. — Les feuilles de digitale doivent être récoltées pendant la deuxième année de leur végétation, quelque temps avant la floraison, ou mieux dès l'apparition des premières fleurs. On les trie avec soin, et après en avoir séparé comme inutiles (d'après certains auteurs) le pétiole et la nervure médiane, on les fait sécher à l'ombre, puis rapidement à l'étuve (Wolff, 1903¹) pour éviter l'action des ferments sur les glycosides et la formation des produits de décomposition que donne la dessiccation prolongée. On les conserve soigneusement en flacons secs hermétiquement clos (Focke) (120) à l'obscurité.

En raison de leur faible teneur en digitoxine, on n'utilise jamais en thérapeutique les feuilles de la première année (Bernbeck, Dannenberg, Reutsch, Schneider et W. Mayer²). Cependant, Focke³ pense que les feuilles de première année sont plus actives en août. Les feuilles de la deuxième année, au commencement de juillet, ont une activité supérieure de 15 à 20 p. 100 à celle des feuilles de première année. Il conseille de cueillir les deux, mais seulement pendant ces deux mois.

A la Conférence internationale de Bruxelles, le 15 septembre 1902, il a été convenu ⁴ d'employer la feuille entière de digitale de deuxième année de végétation sans en éliminer les grosses nervures ; de même que, pour la poudre, d'employer toute la feuille sans résidu, car les pétioles et les grosses nervures, éliminées des feuilles, ont parfois

1. *R. Enz. d. G. Ph.*, Bd. 4, 392.

2. *Ibid.*

3. *Archiv. der Pharmazie*, 1903, p. 128.

4. *R. Enz. d. G. Ph.*, Bd. 4, 392, 1905.

donné un contenu en digitoxine double de celui des feuilles qui en avaient été privées. On doit donc et il faut utiliser toute la feuille (Fluckiger)¹.

Au point de vue pharmaceutique et selon Falken², la digitale dont l'infusé ne se trouble pas dans l'espace de quinze minutes par un soluté de ferrocyanure de potassium ne possède pas les qualités requises.

D'après Kiliani³, un bon moyen de s'assurer de la qualité d'une digitale est le suivant :

« On fait une infusion au 1/10^e de feuilles de digitale, on la filtre, on l'introduit dans un tube à essai avec 10 c. c. de CHCl₃, on agite quelques instants, puis on y ajoute un mélange de 5 c. c. d'alcool et d'éther : la solution éthérochloroformique, décantée et évaporée, laisse un résidu qui, dissous dans 3 c. c. d'acide acétique, avec une trace de perchlorure de fer, donnera une zone brun-rouge avec de l'acide sulfurique et au-dessus de cette zone une coloration bleue foncée (caractéristique de la digitoxine). Cette coloration proviendrait du dédoublement de la digitoxose. »

1. *R. Enz. d. G. Ph.*, Bd. 4, 392, 1905.

2. *Ibid.*, Bd. 4, 395, 1905.

3. *Ibid.*, Bd. 4, 395, 1905.

CHAPITRE II.

Historique.

« La digitale, arme la plus puissante de l'arsenal thérapeutique, est et restera le grand remède du cœur; sans elle la cardiothérapie ne serait pas », a dit Huchard (171), en nous entraînant bien loin de cette exclamation ancienne de Haller¹ : *Nobis ignata, mihi suspecta digitalis*. L'histoire de la digitale a fait depuis bien du chemin.

Les anciens l'auraient connue sous le nom de *Boccharis*, d'après quelques auteurs, qui prétendent même que son extrait rentrait dans la composition d'un onguent prescrit par Hippocrate sous le nom de *Boccharion*.

Mais c'est Léonard Fuchs², de Tubingue, qui le premier la dessina, en 1542, et lui donna le nom de *Digitalis* (Hanbury) en raison de la forme en doigt de gant de ses fleurs.

Il en fit la première description botanique précise dans son ouvrage (*De historia stirpium commentarii insignes*).

Pour les Anglais, le « Fox-glove », ou « Gant-de-Renard », n'est que la digitale de Fuchs.

Né en Allemagne, l'usage de la Digitale se répandit d'abord en Angleterre en 1650, où ce médicament eut une très grande fortune (Murray) (250); elle fut inscrite à partir de 1781 dans les traités concernant les drogues simples.

Il faut, en effet, arriver jusqu'à Withering (338), en 1775,

1. Haller, *Bibliothèque de botanique, Elém. physiol.*, I, 389, 1757.

2. Léonard Fuchs, *Remarques sur l'histoire des plantes*, 1542.

pour voir attirer l'attention des thérapeutes sur ses propriétés hydragogues. Dix ans plus tard, en 1785, Cullen et Withering (88), frappés de l'action sédative qu'elle exerce sur le cœur, la dénomment Opium du cœur. L'année suivante, en 1786, Schiemann ¹ constate, par l'expérimentation sur les animaux, le ralentissement du cœur. En 1801, Beddoes ² note l'augmentation de la pression sanguine, et cette même année, en 1801 toujours, Kuiglake ³ constate qu'elle exerce son action tonique à la fois sur le cœur et sur les vaisseaux. Cette action fut mise en évidence par Gérard (147) et confirmée ensuite par Hutchinson (172) et Sandras (190) en 1833. — Enfin, Beau (22), en 1839, reconnaît les qualités toniques de la digitale et l'appelle, en conséquence, le Quinquina du cœur.

Dybkowsky et Pélikan en 1861 (105); Lœderich (207) en 1865; Legroux (120), 1767; Galan (136), 1867; Bordier (11), 1868; Hirtz (162), 1868; Gourvat et Constantin Paul (142), 1868-71; Ackermann (1) 1872; Teissier et Chappet (71), 1879; Potain (273), Huchard (171), Merklen (242) étudient son action sur le pouls et sur le cœur.

C'est à une époque relativement récente que l'action physiologique des principes actifs de la digitale a été élucidée, au moins en partie, grâce aux travaux de Stannius (300), Traube (315) et ses élèves Keise et Kulp, de Vulpian (332), de Lander Brunton (215), de Megevand (143), de Gourvat (142), mais surtout de Kaufmann, d'Alfort (183), et de François-Franck (128), 1894-1895.

Pour ce qui est de l'analyse immédiate, les premiers essais ont été tentés, en 1820, par Paucquy ⁴, pharmacien à Amiens; il appela Digitaline la substance isolée par lui. Il

1. *Encyclop. médicale* de Déchambre, art. *Digitale*.

2. *Ibid.*

3. *Ibid.*

4. *Traité de pharmacie* de Chevalier et Idt, 1831, p. 964, et *Cours d'histoire naturelle pharmaceutique*, p. 443, 1828.

traitait, pour l'obtenir, des feuilles de digitale par l'eau additionnée d'acide sulfurique ; la liqueur était ensuite neutralisée par la magnésie. Reprenant le résidu par l'alcool, il obtenait, par distillation de l'alcool, une substance blanche, cristalline, alcaline au tournesol, d'une saveur âcre, soluble dans l'alcool et dans l'éther, insoluble dans l'eau.

Vers la même époque, Destouches, Bidault de Villers, Lassaigue, Chevalier, Planavia ¹ préparèrent, par des méthodes plus ou moins compliquées, des produits semblant réunir sous un petit volume les propriétés de la plante même ; ces produits, d'apparence résineuse et colorée, étaient loin de représenter un principe fixe et défini.

En 1824, Leroyer ², pharmacien à Genève, dénomma encore digitaline un principe actif, cristallisant difficilement, dont 25 milligrammes tuaient en un quart d'heure un chat de taille moyenne par injection intra-veineuse. Il obtenait le corps en traitant par l'éther à froid d'abord, à chaud ensuite des feuilles de digitale. Ces liqueurs évaporées, le résidu traité par l'eau distillée était neutralisé par l'oxyde de plomb, puis évaporé de nouveau à siccité. Par nouveau traitement à l'éther pur, on obtenait une substance faiblement alcaline, brune, poisseuse, déliquescente, très amère, fortement toxique. Brault et Poggiale ³ montrèrent plus tard que cet extrait contenait des sels de chaux et de potasse, de la résine, de la chlorophylle et des matières grasses.

Rein et Haase ⁴ s'en étaient également occupés, mais leurs résultats sont contradictoires.

Nicolle en 1830 et Wendling en 1833 ⁵ firent connaître un

1. B. Dupuy, *Les glucosides. La digitaline*, p. 92. — Destouches, *Essai analytique sur les feuilles desséchées de la digitale* (*Bull. pharm.*, I, 123, 1823).

2. *Traité de pharmacie* de Chevalier et Idt, 1831, p. 966.

3. *Ibid.*

4. *Ibid.*

5. *Traité de pharmacie* de E. Soubeiran de 1840, t. II, pp. 2-6.

procédé par lequel ils n'obtenaient que des résultats peu différents de ceux de Leroyer.

En 1834, Lancelot, dans *l'Observateur de l'Indre*, signalait, comme principe actif de la digitale, une substance presque incolore, comme cristalline, verdissant le sirop de violettes et ramenant au bleu le papier de tournesol rouge, soluble dans les acides et précipitant par addition d'eau en excès; c'est avec ce produit que Bretonneau¹ fit ses essais thérapeutiques.

En 1835, Dulory, d'Astafert², faisait connaître le mode opératoire, qui consistait à traiter par l'alcool l'extrait aqueux de digitale, puis le résidu par l'éther acétique.

Henry, de Phalsbourg³, reprit ces expériences en 1837. Il opérât ainsi pour obtenir la digitaline : on précipite par l'acétate de plomb un soluté aqueux d'extrait alcoolique de digitale, on filtre et on agite le liquide avec du charbon animal lavé, on laisse reposer, on décante et on lave le dépôt charbonneux, chargé de tout le principe amer, à l'eau distillée; on le sèche à l'étuve et on le traite ensuite par l'alcool bouillant. Cet alcool, évaporé au bain-marie, donne un liquide qui laisse précipiter par refroidissement une matière pulvérulente qui est de la digitaline, que l'on purifie par un nouveau traitement alcoolique.

Ce ne fut qu'en 1844 que, par leurs remarquables travaux, Homolle et Quevenne (166) isolèrent sous forme de poudre une substance amorphe; mais leur digitaline n'était qu'un mélange en proportion variable de différents principes actifs. Par la suite, en 1864, Homolle et Quevenne purifièrent leur digitaline en la dissolvant dans le CHCl_3 . Cette dernière formule fut acceptée par la Commission du *Code*x de 1866.

1. B. Dupuy, *Les glucosides. La digitale*, p. 92, 108.

2. Dorvault, *Officine*, 7^e édition, 1867, p. 227.

3. *Traité de pharmacie* de E. Soubeiran, de 1840, t. II, pp. 2-6.

Puis apparaissent les digitalines de Kosmann (196) (1845-1860) extraites de la *Digitalis lutea*; de Walz (334) (1846-1858), substances amorphes blanc jaunâtre; la digitaline de Wöhrling¹ (1860), préparée avec des semences de la digitale.

Enfin, après trois années de patientes recherches, c'est à Nativelle (254), pharmacien à Bourg-la-Reine, que revient l'honneur d'avoir extrait le premier, en 1868, une digitaline nettement caractérisée et d'une pureté très grande.

Son procédé peut se résumer ainsi : la digitale pulvérisée est épuisée par de l'alcool à 50°, on distille la liqueur obtenue et on additionne le résidu d'eau distillée. On obtient un précipité que l'on reçoit sur un filtre et que l'on sèche. On épuise ce précipité par l'alcool bouillant, on ajoute du charbon animal et on distille pour enlever l'alcool, puis on sèche le charbon à l'étuve vers 100°; on l'épuise ensuite par du CHCl_3 qui, après évaporation, laisse de la digitaline impure. Pour la purifier, on la dissout dans deux parties d'alcool fort, on décolore au noir, puis on filtre. A la liqueur, on ajoute demi-partie d'éther et deux parties d'eau; on agite : la digitaline cristallise. A côté de cette digitaline cristallisée soluble dans le CHCl_3 , il signalait la présence de digitaléine et de digitine, l'une et l'autre solubles dans l'eau, mais insolubles dans le CHCl_3 .

En 1872 apparaissent : 1° la digitaline de Goerz (141), de Dorpat, obtenue en épuisant la digitale par l'eau; c'est une poudre blanc jaunâtre, très soluble dans l'eau, ayant de très grandes analogies avec la digitaline amorphe, c'est à-dire avec la digitaléine de Nativelle; 2° la digitaline de Ch. Blaquart (36), obtenue d'après un mode d'opération très compliqué, trop long et trop difficile pour qu'on puisse songer à l'appliquer aux usages thérapeutiques. Il reconnaît deux digitalines bien distinctes dérivant très probablement l'une de l'autre : l'amorphe et la cristallisée.

1. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharmac.*, t. III, 1875.

En 1875, dans un Mémoire présenté au Congrès de Nantes, séance du 25 août (section de chimie), Tanret (309) introduit une modification qui a pour but d'éviter les chauffages réitérés des solutions, comme dans le *Manuel opératoire* de Nativelle. Il offre, par conséquent, beaucoup plus de sécurité relativement à la préexistence dans la plante des produits qui en sont retirés, et il enlève toute valeur à l'argument des modifications causées au produit naturel par les réactions auxquelles peuvent donner lieu son mode de séparation.

La même année, en 1875 toujours, Schmiedeberg (292) ne s'en tint pas à la découverte de Nativelle, et il reprend avec une opiniâtreté acharnée l'analyse immédiate de la digitale.

Schmiedeberg obtint ses produits en portant de la digitale commerciale de Wöhrling préparée avec les semences de la *Digitalis purpurea*, tandis que les chimistes et pharmaciens français, Tanret (303), Arnaud (9) et Houdas (168), opéraient avec les feuilles mêmes de la plante.

En résumé, Schmiedeberg¹ admet dans les digitales commerciales la présence de quatre principes importants contenus, en proportion différente, dans les semences et dans les feuilles de la *Digitalis purpurea*, ces principes se différenciant par leur caractère de solubilité dans l'eau et le CHCl_3 .

I. — Corps insolubles dans l'eau :

- a) Digitaline, peu soluble dans le CHCl_3 ;
- b) Digitoxine, très soluble dans le CHCl_3 .

II. — Corps solubles dans l'eau :

- a) Digitaléine, insoluble dans le CHCl_3 ;
- b) Digitonine, — — —

1. *Archiv. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. III, 1875.

Mais, à partir de 1891, Kiliani vient ajouter ses recherches aux précédentes en donnant des noms nouveaux à des corps déjà connus, tout en simplifiant néanmoins l'analyse, puisqu'il n'admet plus que trois principes immédiats :

I. — *Corps insoluble dans l'eau :*

Soluble dans le CHCl_3 : digitoxine.

II. — *Corps solubles dans l'eau :*

Insolubles dans le CHCl_3 : Digitonine . *Digitalinum verum*.

Ainsi la multiplication des produits va croissant avec l'équivoque des noms. Pourtant, devant cette multitude de glycosides nouveaux, les cliniciens ne sont pas encore satisfaits.

Déjà, en 1855, Soubeiran (299) déclarait que les différents principes actifs préparés par les chimistes ne lui semblaient pas supérieurs ni même égaux aux préparations galéniques.

Le jugement de Soubeiran a été confirmé par les deux grands pharmacologistes Nothmagel et Rossbach (258) : « En somme, disent-ils, nous arrivons à ce résultat vraiment surprenant qu'étant enfin parvenus à obtenir à l'état de pureté les principes actifs de la digitale, nous en sommes encore réduits à conseiller l'usage de la plante-mère. »

Dans ces derniers temps, les expériences de François Franck (198) sur l'action physiologique de la digitale ont établi d'une façon indiscutable que l'infusion de feuilles constitue une forme galénique dont l'action thérapeutique est de neuf à douze fois plus intense que celle qui correspond à la quantité de glycosides renfermés dans le même poids de poudre de feuilles.

Il y aurait ainsi dans les feuilles de digitale une substance particulièrement active, jusque-là non isolée.

Pour Pouchet (274) et Houdas (168), cette substance serait analogue à ces toxines végétales, telles que l'ouabaïne retirée par Arnaud¹ de l'*Acocanthera ouabaio* (Apocynées), et qui par sa toxicité redoutable se rapproche des toxines microbiennes.

Pour Kiliani², ce serait la digitophylline; pour Cloetta³, de Zurich, au contraire, cette action si énergique de l'infusion de poudres de feuilles serait due à la présence d'un nouveau glycoside qu'il a réussi à obtenir à l'état de pureté en 1904, et qu'il a appelée la digitoxine soluble ou la digalène (qui est le nom commercial de cette nouvelle substance).

D'après Cloetta (77), ce serait un corps identique à la digitaline, mais obtenu par des procédés d'extraction qui permettraient de le retirer tel qu'il se trouve dans la plante-mère, et non pas modifié par les nombreuses manipulations nécessitées par les procédés anciens d'obtention.

1. *Ac. d. sc.*, CIX, 701, 1889.

2. *Berichte der pharmaz. Gesellschaft*, 7-125.

3. *Über Digalen (Digitoxinum solubile)*. Münchener med. Wochenschrift, 1904.

TABLEAU SYNONYMIQUE

INDIQUANT L'ÉQUIVALENCE DES DIFFÉRENTS TERMES FRANÇAIS ET ALLEMANDS

	SYNONYMES	NON SYNONYMES
Digalène.	Digitoxine soluble Clöetta.	Digitoxine de Schmiedeberg. Digitoxine de Kiliani. Digitoxin, puriss. Merck.
Digitaléine.	Rohdigitaléin.	
Digitaléine impure française.	Digitaline non chloroformique : Digitaline non chloroformique d'Hou- molle et Quevenn2.	Digitaléine de Houdas. Digitaléine de Schmiedeberg. Digitaléine de Kiliani.
Digitaléine française pure.	Digitaléine de Nativelle. Digitaline amorphe de Schmiedeberg. Digitaline vraie = <i>digitalinum ve-</i> <i>nerum</i> de Kiliani.	Digitaléine de Houdas. Digitaléine de Schmiedeberg. Digitaléine de Kiliani.
Digitaléine de Houdas.	Digitonine de Schmiedeberg. Digitonine de Kiliani.	Digitaléine de Schmiedeberg. Digitaléine de Kiliani.
Digitaléine de Kiliani.		Digitaléine de Schmiedeberg.
Digitaline am. chlorof. d'Homolle et Quevenne.	Digitaline am. chlorof. (Codex).	Digitaline crist. chlorof. (Codex).
Digitaline am. non chlorof. d'Ho- molle et Quevenne.	Digitaline am. non chlorof.	Digitaline crist. chlorof. (Codex).
Digitaline crist. chlorof. (Codex).	Digitoxine de Schmiedeberg. Digitoxine de Kiliani.	Digitoxine soluble Clöetta. Digitaline crist. Merck.

Digitaline de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaline de Walz = digitasoline de Walz..... Digitaline de Goërtz = digitaline am. de Goërtz. Digitaline de Kossmann = digitaline am. de Kosmann..... Digitaline de Wöhrling..... <i>Deutsches Digitalin</i> = <i>digitalinum germanicum</i> = <i>digitalinum pur.</i> <i>pulv. germanicum</i> = digitaline allemande ordinaire = digitaline amorphe allemande.	Digitaléine impure française.....	Digitalines chloroformiques françaises amorphe et cristallisée. Digitaline amorphe de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani. Digitaline crist. Merck.	Digitaline de Walz. Digitaline de Goërtz. Digitaline de Kossmann. Digitaline de Wöhrling. Digitaline allemande ordinaire.
Digitaline amorphe de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaline amorphe de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaline vraie = <i>Digitalinum verum</i> de Kiliani.	Digitaline crist. Merck. Digitalines françaises am. et crist. chlorof. Digitaline de Walz. Digitaline de Goërtz. Digitaline de Kossmann. Digitaline de Wöhrling. Digitaline allemande ordinaire.	Digitaline allemande ordinaire. Digitaline crist. française. Digitaline de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.
Digitaline am. de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaline am. de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaléine française pure.....	Digitaline crist. Merck. Digitalines françaises am. et crist. chlorof. Digitaline de Walz. Digitaline de Goërtz. Digitaline de Kossmann. Digitaline de Wöhrling. Digitaline allemande ordinaire.	Digitaline allemande ordinaire. Digitaline crist. française. Digitaline de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.
Digitaline cristallisée.....	Digitaline cristallisée.....	<i>Digitonin</i> <i>cryst.</i> = <i>Digitalinum</i> <i>cryst.</i>.....	Digitaline allemande ordinaire. Digitaline crist. française. Digitaline de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.	Digitaline allemande ordinaire. Digitaline crist. française. Digitaline de Schmiedeberg. Digitaline vraie de Kiliani.
Digitophylline.....	Digitophylline.....	Méthyl digitoxine.	Méthyl digitoxine.	Méthyl digitoxine.

CHAPITRE III.

Etude chimique.

Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, bien que la composition de la digitale ait été, depuis un siècle surtout, l'objet d'un nombre considérable de travaux, l'accord des chimistes est loin d'être complet lorsqu'il s'agit de distinguer ses principes immédiats, tour à tour désignés par des appellations diverses.

Si l'on veut mettre un peu d'ordre dans la question, il faut s'en rapporter à une nomenclature unique, et nous essaierons de montrer qu'au milieu de cette multitude de noms différents, ce sont, le plus souvent, des produits identiques que l'on a étudiés, et qu'ils ne se distinguent les uns des autres que par une pureté plus ou moins grande, due à des procédés d'extraction plus ou moins perfectionnés.

Mais débarrassons-nous, tout d'abord, de cette foule de corps secondaires que l'on rencontre en quantité très variable dans la digitale, substances dont l'étude pharmacodynamique est encore à faire et dont l'emploi ne mérite pas de trouver place dans la thérapeutique. Aussi nous ne ferons que nommer, pour être complet, ces glycosides décrits sous le nom de Digitine, glycoside résineux doué de propriétés éméto-cathartiques, Digitalose, Digitalide, ainsi que les acides, antirrhinique (auquel est probablement due l'odeur de la plante fraîche) et digitalique : les glycosides actifs, Digitoxine, Digitaléine, étant plus facilement

solubles dans des solutions aqueuses d'acides organiques que dans l'eau pure, même en présence de la Digitonine et des matières albuminoïdes, il est fort probable que l'acide digitalique joue un rôle efficace à cet égard dans le traitement de la digitale par l'eau.

Enfin, à côté d'eux, c'est toute l'échelle des composés organiques qui se rencontrent dans la plupart des végétaux : l'amidon, des huiles, la chlorophylle, l'inosite (Marmé)¹, la digitoflavone (Fleischer)², la lutéoline (Kiliani)³, un Stcaroptène (Walz)⁴, des matières mucilagineuses et albuminoïdes, des sels minéraux, potassium et calcium à l'état de chlorures.

Passons maintenant aux seuls principes immédiats qui nous intéressent; pour en faciliter l'étude, nous les grouperons en deux grandes classes :

1^o Corps insolubles dans le CHCl^3 ;

2^o Corps solubles dans le CHCl^3 .

1^o Corps insolubles dans le chloroforme.

Cette classe comprend des corps dont l'insolubilité dans le CHCl^3 est presque absolue, tandis qu'ils sont tous plus ou moins solubles dans l'eau.

L'ensemble de ces deux propriétés en est la caractéristique. Elle se subdivise en deux groupes, qui sont de véritables chefs de file pour les glycosides énumérés plus haut :

A. DIGITONINE.

B. DIGITALÉINE. (Syn. *Digitalinum verum* de Kiliani.)

1. *Real. Enzyk. d. Ger. Pharmazie*, Bd., 4, p. 395.

2. *Ibid.*

3. *Ibid.*

4. *Ibid.*

Digitonine. — C'est une saponine, présentant de très étroites analogies avec celle que l'on peut extraire du bois de Panama. Corps amorphe, elle est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et CHCl^3 .

Qu'elle le doive à sa nature propre ou encore à la technique compliquée de son extraction, toujours est-il que la digitonine est à peu près inactive au point de vue physiologique et la question de son emploi en thérapeutique ne s'est jamais posée.

La digitonine qui se trouve dans les préparations de plantes fraîches jouirait par contre de propriétés émétocathartiques et diurétiques assez considérables, surtout lorsqu'elle n'a pas été modifiée par les traitements chimiques.

Digitaléine. — C'est un glycoside, ou mieux un digitalo-glycoside, tout le monde l'admet; mais les nombreux auteurs qui l'ont étudiée ont employé, pour leurs recherches, des corps comme le *Digitalinum germanicum* (Digitaline commerciale allemande) dont la pureté chimique était loin d'être parfaite, si bien qu'en présence de réactions différentes, ils ont cru découvrir des principes nouveaux, auxquels ils se sont empressés de donner des appellations nouvelles. En réalité, il est démontré aujourd'hui que la digitaline amorphe de Schmiedeberg et la digitaline vraie dénommée *Digitalinum verum* de Kiliani désignent le même glycoside : c'est un principe nettement défini et obtenu par Kiliani à l'état parfaitement pur. Et la digitaline non chloroformique d'Homolle et Quevenne n'est qu'un mélange complexe de plusieurs substances parmi lesquelles se trouve précisément en grande quantité la digitaléine. Comme la digitonine, elle se présente à l'état amorphe; elle est soluble dans l'eau, insoluble dans le CHCl^3 . Toutefois, à l'inverse de la digitonine, elle est facilement soluble dans l'alcool.

2° Corps solubles dans le chloroforme.

Complètement soluble dans le CHCl_3 , la digitaline cristallisée est en même temps insoluble dans l'eau, qui ne contracte aucune amertume, même après ébullition prolongée¹. Elle est assez soluble dans l'alcool moyennement concentré.

La digitaline présente, de plus, un certain nombre de réactions chimiques importantes; elle peut très bien être caractérisée par les réactions de Kiliani (187), de Keller (184) et de Lafon (209). Nous reviendrons, du reste, sur ces réactions au chapitre suivant.

Au point de vue de l'état physique, il faut diviser les digitalines ou digitoxines en deux groupes :

Digitalines cristallisées.

Digitalines amorphes.

Digitalines cristallisées. — Ce sont des prismes d'aspect nacré et chatoyant. Il y en a plusieurs marques dans le commerce. Préparées à l'état de pureté parfaite, ce seraient des substances évidemment identiques. Telles sont les digitalines de Nativelle, de Mialhe, d'Adrian; les digitoxines de Schmiedeberg, de Kiliani, de Merck².

Digitalines amorphes. — Ce sont des corps blanchâtres, ayant absolument les mêmes propriétés et les mêmes carac-

1. Société de Thérapentique (séance du 28 mai 1907). M. Petit, à propos des avantages que présenterait une solution de digitaline cristallisée pour l'usage hypodermique, a été amené à déterminer la solubilité de la digitaline cristallisée dans l'eau distillée. Après différents essais, il a remarqué que les solutions à 1/15000 restent limpides après stérilisation à 120° en ampoules.

2. D'après M. Petit, qui a déterminé le pouvoir rotatoire de la digitaline cristallisée française et celui de la digitoxine allemande, ce pouvoir rotatoire serait le même ($\alpha_D = 11^{\circ}0$) en solution à 2 % dans l'alcool.

tères que les digitalines cristallisées, sauf leur état physique. Il n'en existe guère que deux habituellement employées : la digitaline amorphe chloroformique du Codex et la digitaline amorphe chloroformique d'Homolle et Quévenne.

Pendant longtemps, on a prétendu que ces digitalines étaient bien inférieures aux digitalines cristallisées. En réalité, comme le dit Pouchet (274), le fait qu'une digitaline est soluble dans le CHCl_3 montre qu'elle est pure et très active au point de vue thérapeutique et, par conséquent, l'appellation de digitaline chloroformique répond toujours à une digitaline sur l'efficacité de laquelle on peut compter ; elle se conduira toujours de la même façon dans les mêmes conditions d'emploi.

D'ailleurs, d'après les recherches très récentes d'Adrian (2), les formes amorphes et cristallisées de la digitaline ne constituent que deux variétés d'un même produit. Ces deux formes pourraient passer de l'une à l'autre, sous l'action de certains agents physiques (air, lumière, humidité, etc.) présentant exactement les mêmes propriétés chimiques et la même valeur thérapeutique, à condition toutefois qu'elles aient été préparées avec tous les soins désirables.

Quelle place occupe la digitoxine de Cloetta dans cette classification ?

Sa composition chimique est complètement identique à celle de la digitoxine de Schmiedeberg¹ et de Kiliani².

En effet, l'analyse élémentaire de la poudre, séchée à l'abri de l'air, a donné à Cloetta³ :

1. Schmiedeberg, *Arch. f. experim. Path. u. Pharmakolog.*, Bd. III, S. 16. — *Pharmakologie*, 1902, p. 240.

2. Kiliani, *Arch. f. Pharmazie*, Bd. 233, S. 299, 311, 698. — *Bericht der chem. Gesellsch.*, Bd. XXIV, S. 339.

3. Cloetta, *Ueber Digalen. Separatabdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift*, n° 33, 1904. — Communication faite à la Société des Médecins de Zurich. (*Munch. med. Woch.*, 20 nov. 1906, n° 47.)

0,1548 gr. de substance = 0,3525 gr. de CO_2 , correspondant à 62,10 p. 100 de C : et 0,1153 gr. de H_2O , correspondant à 8,33 p. 100 de H.

Kiliani, pour la digitoxine à l'état de cristaux hydratés, a trouvé 61,78 à 62,06 p. 100 de C, et 8,43 à 8,61 p. 100 de H.

La préparation séchée quarante-huit heures dans le vide à 70° a donné à Cloetta, avec :

0,1363 gr. de digitoxine soluble = 0,3150 de CO_2 , correspondant à 63,02 p. 100 de C et 0,1145 gr. de H_2O , correspondant à 8,32 p. 100 de H.

Kiliani, pour les cristaux anhydres de digitoxine cristallisée, a trouvé 63,14 p. 100 de C et 8,63 p. 100 de H.

Et Schmiedeberg, pour son échantillon également anhydre, a trouvé 63,60 p. 100 de C et 8,50 p. 100 de H.

Il ne peut donc subsister aucun doute ; il s'agit bien d'une même composition centésimale.

D'ailleurs, la digitoxine soluble de Cloetta présente toutes les propriétés que nous avons indiquées plus haut.

Elle est complètement soluble dans le CHCl_3 et dans l'alcool.

Elle présente les réactions de Kiliani, de Keller et de Lafon.

Mais à quel groupe appartient-elle ?

C'est un corps blanc amorphe. La place est donc marquée à côté de la digitaline amorphe du Codex.

Du mode de préparation, nous ne savons rien à la vérité, sinon qu'il est extrêmement compliqué. (*Durch ein allerdings sehr compliziertes Verfahren, gelingt es, aus den Digitalisblättern, in sehr geringer menge ein weissen, amorphen Körper auszuscheiden. — Munchener Medizinische Wochenschrift, 33, 1904.*)

Cependant, tout en étant de composition chimique identique, elle se sépare sur un point des autres digitalines ou digitoxines, car elle est soluble dans l'eau en présence de faibles doses d'alcool ou de glycérine.

Si, par exemple, on dissout avec l'aide de la chaleur 0,01 de digitoxine cristallisée et 0,01 de digitoxine Cloetta dans un mélange d'alcool : 1 cc., de glycérine 2 cc. et d'eau 3 cc., la digitoxine cristallisée se dépose déjà au bout de trente minutes, tandis que l'autre solution demeure complètement limpide.

Cette solubilité ne tient pas à la présence de matières étrangères, car par la dessiccation on obtient un corps qui se dissout intégralement dans le CHCl_3 , et que l'étude expérimentale a toujours montrée être identique à la digitoxine cristallisée.

C'est donc bien à une digitoxine absolument pure que nous avons affaire.

Devant cette propriété étonnante de la solubilité dans l'eau de sa digitoxine, Cloetta s'est demandé à quoi cela pouvait bien être imputé.

Tout d'abord, on pouvait supposer qu'il s'agissait d'une modification colloïdale. Il exécuta alors les expériences de dialyse suivantes : 12 milligrammes de digitoxine soluble furent dissous dans un mélange de 1 partie de glycérine pure pour 3 parties d'eau et dialysés à travers une membrane de parchemin en présence du même mélange liquide. Au bout de vingt-quatre heures, les deux solutions montrèrent par l'analyse la même teneur en digitoxine.

La même expérience ayant été faite avec de la digitoxine cristallisée dans une solution à une partie d'alcool pour trois parties de glycérine, au bout de vingt-quatre heures on ne put encore déceler aucune trace de digitoxine dans la liqueur dialysée. Au bout de soixante douze heures, un quart environ de la solution était à peine passée à la dialyse.

Il ne pouvait donc pas s'agir d'état colloïdal, puisque au contraire la digitoxine amorphe était plus diffusible que la digitoxine cristallisée.

La composition élémentaire étant la même, Cloetta avait

eu l'idée de déterminer le poids moléculaire¹. Il a trouvé, par la méthode ébullioscopique et par la méthode cryoscopique, un nombre de 552 pour la digitoxine cristallisée, ce qui correspond très bien à la formule primitive donnée par Kiliani² $C^{28}H^{46}O^{10} + 5H^2O$.

Par contre, pour la digitoxine amorphe soluble, il a trouvé 274, c'est-à-dire juste la moitié. Le professeur Winterstein³, de l'École polytechnique de Zurich, a obtenu les mêmes résultats. La formule de la digitoxine amorphe est donc $C^{14}H^{23}O^5$.

Cloetta en a conclu que la formule primordiale de la digitoxine cristallisée devait être aussi $C^{14}H^{23}O^5$, et que, dans la cristallisation, deux molécules se soudaient l'une à l'autre.

Si cette conception est exacte, on doit obtenir par le passage de l'un à l'autre état un changement correspondant dans le poids moléculaire. Pour le vérifier, Cloetta fit passer de la digitoxine cristallisée à l'état amorphe par précipitation, et la détermination du point d'ébullition en solution chloroformique lui donna un poids moléculaire de 287. C'était une confirmation complète de son hypothèse, car les limites d'erreur dans les déterminations des poids moléculaires peuvent aller jusqu'à 5 p. 100.

Est-ce là l'origine de cette solubilité dans l'eau que présente la digitoxine amorphe?

Comme le fait remarquer le professeur Cloetta, c'est une chose difficile à affirmer; mais il faut se rappeler qu'au point de vue chimique, un isomère inférieur d'un corps donné présente d'ordinaire une solubilité plus grande que ce corps lui-même, la condensation des molécules diminuant en général leur solubilité aqueuse.

C'est ainsi que le méthanal ou aldéhyde formique CH^2O est soluble dans l'eau (formol), mais son trimère, le trioxy-

1. *Munch. Med. Woch.*, 20 nov. 1906.

2. *Arch. de Pharmazie*, 1895. *De la Digitoxine* β., par Kiliani.

3. *Munch. Med. Woch.*, 20 nov. 1906.

méthylène $(\text{CH}^2\text{O})^3$, et plus généralement ses polymères $(\text{CH}^2\text{O})^n$ sont insolubles dans ce véhicule.

L'Ethanal ou aldéhyde éthylique $\text{CH}^3\text{-CHO}$ est soluble en toutes proportions dans l'eau. Mais son trimère, la paral-déhyde, n'est soluble que dans huit à neuf fois son poids d'eau; et un autre trimère, la métaldéhyde, probablement stéréo-isomère de la paral-déhyde, est insoluble.

On peut donc admettre que la digitoxine amorphe doit une partie tout au moins de sa solubilité au poids moins élevé de sa molécule. Enfin, on peut encore supposer dans la constitution de la formule un groupement particulier des corps simples, différent de celui qui existe dans la molécule cristallisée.

La digitoxine de Cloetta existe dans le commerce sous le nom de digalène. Elle est en solution aqueuse en présence de 5 p. 100 d'alcool et de 25 p. 100 de glycérine¹, ce qui permet une solubilité plus grande dans l'eau. L'alcool et la glycérine interviennent ici pour en assurer la conservation et empêcher le développement de mucédinées ou de moisissures, qui très probablement en altéreraient la pureté si le glycoside était tout simplement dissous en solution aqueuse. La digalène est titrée de la façon suivante :

1 c. c. = 0 mgr. 3 de principe actif.

Ce dosage est fixe et invariable.

1. La digitaline cristallisée en solution au millième est formulée ainsi :

Digitaline cristallisée.....	1 gr.
Glycérine de D : 1,25.....	333 c. c.
Eau distillée.....	146 c. c.
Alcool à 95° q. s. pour.....	1000 c. c.

(Codex.)

Chimie de la Digalène et de la Digitoxine, par H. KILIANI¹.

Nous avons déjà dit au cours de ce chapitre que l'analyse élémentaire de la digalène avait conduit Cloetta² à la formule $C^{14}H^{23}O^5$, dont les coefficients sont précisément deux fois moindres que ceux de la formule admise jusqu'ici pour la digitoxine $C^{28}H^{46}O^{10}$.

Comme, d'autre part, la digalène donne les mêmes réactions colorées que ce dernier composé, Cloetta la regarde comme une digitoxine deux fois moins condensée, comme une demi-digitoxine.

Cette hypothèse ne peut être acceptée depuis les travaux de Kiliani³ démontrant l'inexactitude de la formule $C^{28}H^{46}O^{10}$ admise jusqu'ici pour la digitoxine, et prouvant qu'on devait lui substituer la formule $C^{34}H^{54}O^{11}$, qui renferme 1 p. 100 de carbone en plus que la précédente. Il en résulte que la digalène, d'après les analyses même de Cloetta, renferme 1 p. 100 de carbone de moins que la digitoxine.

D'ailleurs, la composition de la digalène serait-elle identique à celle de la digitoxine qu'il faudrait encore montrer l'identité de leurs produits de dédoublement hydrolytique pour affirmer que la digalène est une demi-digitoxine. Or cela n'a pas été fait, et l'on ne peut pas admettre que la digalène $C^{14}H^{23}O^5$ puisse donner, par son dédoublement, la digitoxigénine $C^{22}H^{32}O^4$ et le digitoxose $C^6H^{12}O^4$, que Kiliani a obtenus dans l'hydrolyse de la digitoxine. Il n'est donc pas admissible que la digalène soit une demi-digitoxine; il est bien plus probable qu'elle est beaucoup plus condensée et

1. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1907, n° 48. — *Pharm. Ztg.* 1907, p. 386.

2. *Ueber digalen* (Separatabdruck aus der Münchener. med. Wochenschrift, n° 33, 1904). *Ueber die kumulativwirkung der Digitalis* (Separatabdruck aus der Münch. med. Woch., n° 46, 1906).

3. *Archives de Pharm.*, 237; Heft 6; — *Ueber Digitoxin von Kiliani*, 30, VII, 1899.

qu'on doit la rapprocher de la digitaléine extraite de la digitale par Kiliani et Windhaus (329).

Cette digitaléine, qui n'a pu jusqu'ici être obtenue à l'état cristallin, doit avoir, à la vérité, une constitution très voisine de celle de la digitoxine, qu'elle accompagne dans la plante.

Notre opinion à nous est que Cloetta a fait trop peu en indiquant seulement la formule de son produit, et il serait à désirer qu'il donnât sur la composition exacte de sa digalène de nouveaux éclaircissements. C'est aussi le vœu formulé par MM. Chevalier, Bardet, Laumonnier, Le Gendre et Hirtz¹, de la Société de thérapeutique (dans la séance du 28 novembre 1906).

Nous résumerons ce qui précède dans le tableau suivant :

COMPOSITION DE LA DIGITALE

A. — PRINCIPES IMPORTANTS.

1^{re} Corps insolubles dans le chloroforme :

- a) Digitonine.
- b) Digitaléine. { Digitaline non chloroformique d'Homolle et Quevenne.
Digitalinum verum de Kiliani.

2^o Corps solubles dans le chloroforme :

- a) Cristallisés. { Digitaline du Codex, de Nativelle, de Mialhe, d'Adrian.
Digitoxine de E. Merck, de Schmiedeberg, de Kiliani.
- b) Amorphes. { Insolubles dans l'eau :
Digitaline am. chlorof. d'Homolle et Quevenne.
Soluble dans l'eau :
Digitoxine amorphe de Cloetta.

1. J. P. C., t. XXV, janv. 1907, Compte rendu de la Société de thérapeutique.

B. — PRINCIPES SECONDAIRES.

Glycosides : Digitine, Digitalose, Digitalide.

Acides : Digitalique (Morin), antirrhinique (Pyrame), digitaléique (Kossmann), tannique.

Inosite (Marmé), Lutéoline (Kiliani), Stéaroptène (Walz), Digitoflavone (Fleischer), — amidon — sucre.

Albuminoïdes, mucilages, huiles volatiles.

Chlorophylle.

Sels minéraux (potassium) (calcium).

CHAPITRE IV

Etude spéciale des principes actifs.

Si toutefois les récentes recherches de Kiliani n'ont pas totalement élucidé cette importante question pharmaceutique de la digitale, rendue si complexe par la multiplicité des travaux et souvent par leur contradiction apparente, elles ont du moins définitivement fixé quelques points.

Elles ont nettement établi d'une façon indiscutable la nature chimique ou glycosidique des principes immédiats préparés et isolés par lui dans le plus grand état de pureté; le *Digitalinum verum*, la Digitaline et la Digitoxine.

Schmiedeberg, qui trouvait l'emploi de sa digitaline amorphe et de sa digitaléine bien pratique, ne put jamais les obtenir complètement purs ni cristallisés. Aussi nous a-t-il donné sur ces corps des notions chimiques bien incomplètes.

Schmiedeberg ne put pas même déterminer la nature glycosidique de sa digitoxine, pourtant très pure, et qu'il ne croyait pas apte à un emploi thérapeutique : 1° à cause de son insolubilité dans l'eau, et 2° à cause de sa grande toxicité (Koppe¹ l'ayant expérimentée sur lui-même à la dose de 0,0015 en subit une intoxication des plus graves).

Ainsi s'explique la faveur majeure que nous avons accordée aux travaux de Kiliani. Nous allons, dans les chapitres ultérieurs, passer successivement en revue chacun des principes immédiats déjà cités; nous dirons aussi quelques mots de sa digitophylline et nous terminerons par sa digitaléine.

1. *Archiv. Exp. Path.*, 3, 274.

Digitalinum verum $C^{35}H^{56}O^{14}$.

Digitaline vraie de Kiliani.

Ce qui donne un caractère d'originalité au travail de Kiliani, c'est cette observation, faite dès le début de ses recherches, qu'avec des substances comme celles qui composent les digitales commerciales, et plus particulièrement le *Digitalinum pur. pulv. germanicum*, il ne faut jamais compter sur la cristallisation fortuite après évaporation spontanée, quel qu'en soit le contenu; mais qu'il est urgent de préparer de prime abord une solution sursaturée que l'on abandonnera ensuite dans un récipient exactement clos, afin de la mettre sûrement à l'abri de l'humidité de l'air et d'empêcher l'évaporation.

La sursaturation se réalise le mieux en ajoutant le dissolvant, dans des vases bien bouchés et à la température ambiante, aux substances qu'il s'agit de dissoudre et de séparer par cristallisation, jusqu'à ce que la solution arrive à consistance sirupeuse : la modification amorphe d'une substance est toujours, dans ces conditions, beaucoup plus soluble que les cristaux correspondants.

L'alcool modérément dilué (à 85 p. 100) est le dissolvant de choix pour la plupart des glycosides de la digitale; il a permis à Kiliani d'obtenir à l'état cristallisé la digitonine, partie constituante principale des glycosides tirés des semences, et dont le *Digitalinum pur. pulv. germanicum* renferme au moins 45 p. 100.

C'est ce produit qui a servi à Kiliani de matière première pour l'obtention de son *Digitalinum verum*.

PRÉPARATION. — I. Le *Digitalinum pur. pulv. germanicum*¹ est dissous dans quatre fois son poids d'alcool à

1. Le *Digitalinum pur. pulv. germanicum* (digitaline allemande) est préparé essentiellement d'après le procédé Homolle, mais au

85 p. 100 au bain-marie bouillant; la presque totalité de la digitonine cristallise par refroidissement sous forme de fines aiguilles; le reste est obtenu en évaporant les eaux-mères, reprenant le résidu de cette évaporation par trois parties d'alcool à 85° bouillant, et ajoutant, après refroidissement, une partie de CHCl_3 .

La partie liquide évaporée à siccité donne un résidu qui est séché dans le vide et repris par six fois son poids d'alcool absolu bouillant. Par le repos, il se sépare un précipité visqueux, adhérent aux parois du vase, constitué par des substances inactives sur le cœur de la grenouille.

La liqueur alcoolique est alors additionnée de 4 p. 100 de son poids d'eau et de son propre poids d'éther à 0,720; il se sépare une nouvelle quantité de substances visqueuses qui entraîne un peu du principe actif sur la grenouille, mais ce dernier principe reste, pour la majeure partie, en dissolution dans la liqueur éthéro-alcoolique : il serait identique avec la digitaline de Schmiedeberg et se séparerait sous forme de granulations cristalloïdes, mais sans donner de véritables cristaux. — La séparation de ces granulations s'obtient en agitant le résidu de l'évaporation de la liqueur éthéro-alcoolique avec trois fois son poids d'alcool à 20 p. 100 et en abandonnant au repos, à l'abri de l'évaporation, la solution concentrée ainsi obtenue. En agitant avec de l'éther la solution sursaturée dans laquelle se déposent ces granulations cristalloïdes, on leur enlève une substance oléo-résineuse qui les souillerait sans cette précaution.

On lave finalement ces granulations, d'abord à l'alcool à 10 p. 100, ensuite à l'eau distillée; on les dessèche sur des plaques poreuses, dans le vide, et on peut les faire recristalliser dans l'alcool à 95° bouillant, au besoin avec un peu de noir animal purifié. La solution saturée à chaud se prend

moyen des semences de la digitale. La seule différence, c'est que l'on extrait par l'eau la digitaline finalement obtenue, et la solution aqueuse est évaporée à une température modérée.

par le refroidissement en une pâte de granulations cristalloïdes.

En somme, la préparation du *digitalinum verum* exige la série des manipulations suivantes :

1° Solution des glycosides bruts dans 4 parties pondérales d'alcool à 85°;

2° Séparation de la digitonine cristallisée;

3° Dessiccation complète du filtratum;

4° Solution du résidu sec dans six fois son poids d'alcool absolu bouillant;

5° Précipitation de la solution alcoolique par l'éther;

6° Dessiccation de la solution éthéro-alcoolique;

7° Traitement du résidu par trois fois son poids d'alcool à 20 p. 100;

8° Filtration de la digitaline brute;

9° Sa recristallisation.

Pour Kiliani, la digitaléine soluble dans l'eau et active sur le cœur de la grenouille, telle que l'a décrite Schmiedeberg, n'existerait pas à l'état de principe immédiat et ne serait que le mélange de sa digitaline vraie (*digitalinum verum*) à des produits solubles dans l'eau. Ce *digitalinum verum* est, en effet, très difficile à isoler des substances secondaires qui existent en grande quantité dans la drogue; son coefficient de solubilité est influencé d'une manière étonnante par la quantité de ces impuretés facilement solubles.

A l'état pur, la digitonine et la digitaline vraie sont toutes deux très difficilement solubles dans l'eau. La solubilité facile du mélange des glycosides est due tout entière à la présence concomitante de corps visqueux, absolument amorphes.

Au cours de ses recherches sur les digitalines commerciales, Schmiedeberg¹ avait trouvé à côté de la digitoxine

1. *Archiv. f. exper. Path.*, t. III, 1875.

de la digitogénine, corps résultant de l'hydrolyse ultime de la digitonine, qui se dédouble en glucose, digitorésine et digitonéine; finalement, en glucose et digitogénine. La digitogénine se dissout très facilement dans le CHCl_3 , contrairement à la digitonine qui y est insoluble.

Kiliani n'a jamais trouvé de digitogénine dans les échantillons de digitalines allemandes qu'il a examinés.

Le *digitalinum purum pulv. germanicum* renfermait tout au plus de 5 à 6 p. 100 de *digitalinum verum*.

Bien que précipitable également par l'éther, le *digitalinum verum* se trouve en proportion si faible au milieu des glycosides bruts, et la dissolution de la totalité de ces glycosides bruts dans l'alcool la dilue si considérablement dans cette solution alcoolique, qu'elle ne précipite plus par l'éther employé en proportion voulue.

PRÉPARATION II. — Kiliani a donné une autre méthode beaucoup plus simple pour la préparation du *digitalinum verum* : on fait dissoudre 1 partie de *digitalinum pur pulv. germanicum* dans 4 parties en poids d'alcool à 95°.

Pour cela, il suffit de chauffer très légèrement. Après refroidissement, on ajoute peu à peu, en agitant, 5 parties en poids d'éther (0,72) et on laisse reposer, en évitant l'évaporation pendant vingt-quatre heures. La solution éthéro-alcoolique est alors décantée, puis pesée ou mesurée, et on détermine son contenu en substance sèche (dans une petite portion pesée ou mesurée de la solution), lequel, appliqué au tout, est désigné par ($\equiv$ A) grammes ou kilos; ensuite, on distille au vide si possible l'éther et la plus grande partie de l'alcool, jusqu'à ce que le poids du restant ne soit plus égal qu'à 1, 6A. — A ce restant, on ajoute 2, 4A d'eau, on laisse reposer pendant vingt-quatre heures, en évitant l'évaporation, on fait égoutter en couche légère la digitaline brute déposée, on lave à l'alcool à 10 p. 100, puis à l'eau, et enfin on sèche le produit sur des plaques d'argile ou de plâtre,

ou encore dans le vide. Le produit brut, séché, est recristallisé par l'alcool à 95° bouillant, en employant du « charbon de sang ».

PROPRIÉTÉS. — Le *digitalinum verum* se présente sous forme de granulations cristallines, très peu solubles dans l'eau à l'état de pureté, solubles dans l'alcool à 50°, très solubles dans l'alcool à 90 p. 100, presque insoluble dans l'éther et insoluble dans le CHCl_3 . (Ce dernier caractère d'insolubilité dans le CHCl_3 sépare très nettement le *digitalinum verum* des digitalines françaises officinales.)

L'acide sulfurique concentré donne, avec la digitaline vraie, une liqueur d'un jaune orangé, passant rapidement au rouge sang; une goutte d'eau de brome colore la liqueur en rouge cerise intense, virant au rouge violacé.

L'acide sulfurique additionné d'une trace de sel ferrique donne une liqueur rouge qui devient rapidement d'un rouge carmin très stable.

L'HCl concentré donne une liqueur jaune d'or, qui, lorsqu'on la chauffe, passe au grenat ou au rouge violet.

Le *digitalinum verum* est la partie active du *digitalinum germanicum*; c'est aussi le principe actif des semences de la *digitalis purpurea* (Kobert)¹.

IMPURETÉS. — Les impuretés du *digitalinum verum*, pourront facilement s'observer par les épreuves suivantes :

1° Quelques granulations de digitaline traitées par une solution d'environ 2 c. c. de potasse au 1/10^e doivent rester blanches pendant au moins une minute; la présence infinitésimale de glycosides amorphes secondaires se traduit par l'apparition immédiate d'une teinte jaune intense.

2° On fait une pâte ou une bouillie liquide de digitaline,

1. R. Enz. d. Ges. Ph., Bd. 4, 391.

et, en agitant, on ajoute 22 parties d'alcool amylique pour environ 100 parties d'eau; on met le tout dans un flacon bouché. Il se forme au bout de vingt-quatre heures de petites agglomérations cristallines, dans le cas où il y aurait de la digitonine, même en quantité extrêmement réduite.

3° Le goût de la digitaline vraie, contrairement aux affirmations de certains auteurs, n'est que très faiblement amer; le goût très amer et extrêmement désagréable qu'ils avaient signalé est une propriété des glycosides amorphes secondaires.

Le *digitalinum verum* reste blanc jusque vers 200°; à 210° il commence à se liquéfier, et fond à 217° en prenant une forte coloration jaune.

ANALYSE. — L'analyse de Kiliani donne exactement les mêmes résultats que Schmiedeberg avait obtenus pour sa digitaline amorphe. Ainsi 0,1638 gr. de *digitalinum verum* séché à 100° fournirent 0,3602 gr. CO² et 0,119 gr. H²O.

Calculé pour (C⁵H⁸O²) x :

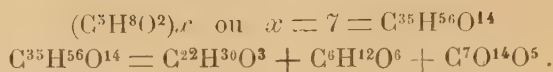
		Trouvé.	
		Kiliani.	Schmiedeberg.
C.....	60,0.....	59,97	59,95
H.....	8,0.....	8,07	8,05

Cette concordance des résultats analytiques de Kiliani et de Schmiedeberg est une preuve plus que suffisante pour nous faire considérer la digitaline amorphe de Schmiedeberg et le *digitalinum verum* de Kiliani comme un même principe chimique.

HYDROLYSE. — La digitaline vraie est un glycoside.

Chauffée en solution alcoolique avec de l'HCl, elle se

dédouble en digitaligénine, glucose et digitalose¹ d'après l'équation :



La digitaligénine se forme directement en jolis cristaux si l'on a eu soin d'utiliser de la digitaline pure ; par contre, on ne peut l'obtenir cristallisée si la matière première contient des glycosides accessoires.

Schmiedeberg avait tenté la séparation de sa digitaline amorphe. Il chauffa avec de l'acide chlorhydrique aqueux et obtint, en outre d'une glucose, une substance résineuse insoluble (la digitalirésine)² qu'il décomposa de nouveau en sucre et en une seconde résine par l'acide concentré. Cette seconde résine n'a pas de formule connue, mais produit des convulsions analogues à la Picrotoxine.

(D'après Cloetta³ ce serait sous la forme de digitalirésine que le *digitalinum verum* se rencontrerait dans les semences et dans les feuilles.)

Lorsqu'on répète cette expérience, on se convainc de suite que cette digitalirésine ne peut pas être un corps homogène, car elle se dégage dès qu'on commence à chauffer et elle entraîne très visiblement des granulations inaltérées de digitaline amorphe ; si l'on continue à chauffer pour décomposer ces granulations, l'acide produit déjà la deuxième séparation à la surface du gâteau résineux, tandis qu'à l'intérieur, où l'acide ne peut pas pénétrer, la digitaline et la digitalirésine restent inaltérées. Pour obtenir une séparation nette, il faut donc prendre soin que rien ne se perde pendant le chauffage avec l'acide ; on y réussit facilement de la manière suivante :

1. Ce nom de digitalose a déjà été employé par Homolle et Quevenne, mais pour désigner un mélange complexe et non un individu chimique.

2. *R. Enz. d. Ges. Pharm.* (Kobert), Bd. 4, p. 391.

3. *R. Enz. d. Ges. Pharm.*, Bd. 4, p. 391.

Sur une partie de digitaline, on verse 8 parties d'alcool à 50 p. 100; on ajoute 2 parties d'HCl concentré, on agite et on chauffe pendant demi-heure, dans l'appareil reflux, au bain-marie bouillant. Le liquide devient d'abord clair, puis s'assombrit facilement et rapidement, mais, pendant le chauffage, ne dépose que des traces de substance résineuse. Au refroidissement (hors du bain-marie), surtout si l'on frotte les parois, et plus vite encore si l'on y jette un cristal tout formé, il se produit une abondante cristallisation d'aiguilles blanches et brillantes, réunies en mamelons, de digitaligénine, qui, après avoir été lavées (alcool à 50 p. 100) et séchées, équivalent régulièrement à 30 p. 100 du poids de digitaline employée (Kiliani) (185).

Si l'on ajoute au filtratum le volume égal d'eau, qu'on agite de nouveau avec de l'éther et qu'ensuite on agite celui-ci avec une solution très diluée de soude pour éliminer l'HCl absorbé, on obtient, après distillation de l'éther, une seconde cristallisation du même corps.

En recristallisant à plusieurs reprises au moyen de très peu d'alcool très chaud à 93 p. 100 (en employant à la fin du charbon animal), on l'obtient en jolies aiguilles blanches.

PROPRIÉTÉS DE LA DIGITALIGÉNINE. — La digitaligénine ainsi obtenue est insoluble dans l'eau, difficilement soluble dans l'éther, facilement soluble dans l'alcool, surtout chaud.

L'acide sulfurique pur et ordinaire la dissolvent en donnant les mêmes réactions que pour la digitaline vraie.

Les cristaux purs et secs deviennent très fortement électriques par le frottement; ils fondent à 210°-212°.

Sa composition élémentaire répond à la formule $C^{22}H^{30}O^3$, d'après les nouvelles interprétations de Klobukow et Fromm¹, relatives à la détermination du poids moléculaire de la digi

1. *Archiv. der Pharmazie*, Bd. 237, H. 6, p. 455.

taligénine (342 actuellement, au lieu de $C^{16}H^{22}O^2$ M. 244, autrefois).

OXYDATION DE LA DIGITALIGÉNINE PAR L'ACIDE CHROMIQUE.

— Par oxydation chromique, la digitaligénine donne un composé très identique avec la toxigénone $C^{19}H^{24}O^3$ (Beckmann et Baeyer)¹. Examinés au point de vue cristallographique, les deux produits se comportent de même. Le professeur Groth² en a fait les communications suivantes :

a) Toxigénone de la Digitoxigénine. — Cristaux nettement hémiédriques, semblables à ceux du sucre de lait, surfaces fortement arrondies.

b) Composé provenant de la Digitaligénine. — Observé deux formes : 1° cristaux cunéiformes dont l'intensité avec *a* ne paraît pas douteuse; 2° petits cristaux à beaucoup de faces, aux arêtes prononcées, peu arrondies. Des essais de cristallisation par le $CHCl^3$ examinés au microscope fournirent pour *a* et pour *b* des rhombes déformés et des groupements extrêmement caractéristiques à côté de très petits sphérolithes. — *a* et *b* sont très vraisemblablement identiques. C'est là une façon d'attester expérimentalement le lien génétique propre entre la digitoxigénine et la digitaligénine. La digitaligénine, d'après Boehm et Kobert³, est sans activité physiologique.

DIGITALOSE. — La digitalose $C^7H^{14}O^5$, qui présente les propriétés d'une aldose, est sirupeuse. Elle n'a pu être obtenue cristallisée; mais oxydée par le brome en présence de l'eau, elle donne la lactone digitalonique $C^7H^{12}O^5$. Cette substance est cristallisée en prismes déliés fins, facilement solubles dans l'eau et dans l'alcool, peu solubles dans l'éther : ces

1. *Archiv. der Pharmazie*, p. 456.

2. *Ibid.*, p. 457.

3. *Real. Enz. d. Gesamt. Pharmazie*. Bd. 4, p. 391.

cristaux commencent à se liquéfier à 130° et fondent complètement à 138°, 139°. — Si on chauffe ce corps avec de la lessive de soude en solution diluée et qu'on y ajoute du nitrate d'argent, on obtient le digitalonate d'argent $C^7H^{13}A^6O^6$, cristallisé en fines aiguilles.

Kiliani¹ conseille de séparer de la manière suivante les acides D. gluconique et digitalonique qui proviennent de l'oxydation par le brome des sucres de la digitaline vraie dédoublée.

La solution contenant les deux acides est évaporée et réduite à l'état d'un sirop clair auquel on ajoute le tiers de son poids d'alcool à 93 p. 100; on agite ensuite quatre fois de suite avec de l'éther, afin d'extraire la lactone digitalonique; on la purifie en la faisant recristalliser dans l'eau. Elle cristallise en prisme courts, rhombiques; elle ne réduit pas la liqueur de Fehling et possède un pouvoir rotatoire

$$[\alpha]_D = -79,4.$$

Quand cette lactone est chauffée avec un excès d'oxyde d'argent à 50° pendant quatorze heures, en ajoutant continuellement de l'HCl, on recueille par distillation de l'acide acétique, ce qui semble indiquer un groupe méthyle dans l'acide digitalonique.

1. *Archiv. der Pharmazie*, Band 237, Heft 6, pp. 457-458.

CHAPITRE V.

Digitonine.

PRÉPARATION. — Kiliani¹ obtient la digitonine, $C^{27}H^{46}O^{14} + 5H^2O$, à l'aide de la digitaline allemande (*Digitalinum pur. pulv. germanicum*) par extraction à l'aide de l'alcool à 85°. Une partie de digitaline est dissoute dans 4 parties d'alcool à 85° et chauffée à 50-60°; la solution est mise ensuite au bain-marie, où elle est maintenue pendant six heures à la température de 45°, puis mise à refroidir lentement. Le glycoside se dépose alors sous une forme facile à essorer à la trompe. Le produit cristallisé ainsi obtenu est dissous dans douze fois son poids d'alcool bouillant à 85°, chauffé deux minutes avec du noir animal et filtré. En frottant les parois du vase, pendant que la solution refroidit, le produit se dépose en agrégats noduleux d'aiguilles fines. En ne frottant pas les parois et en laissant la solution refroidir lentement, les cristaux s'obtiennent plus compacts et le produit est plus pur.

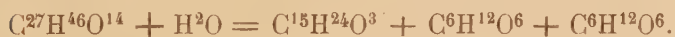
PROPRIÉTÉS. — La digitonine cristallise aisément dans l'alcool à 85°, mais on ne l'obtient qu'à l'état amorphe dans l'alcool plus fort. Les cristaux renferment cinq molécules d'eau qui se dégagent à 110°; chauffée davantage, la digitonine ne perd plus d'eau qu'en se décomposant. Elle commence à fondre à 225° et est complètement fondue à 235°.

1. *Ber. chem. Ges.*, XXIV, 339.

Elle est lévogyre, pour $p = 2,8 \%$, dans l'acide acétique à 75% $[\alpha]_D = -50^\circ$.

La digitonine amorphe de Schmiedeberg est soluble dans l'eau en toutes proportions. La substance cristallisée, au contraire, est très difficilement soluble dans l'eau; en la chauffant, elle se dissout plus facilement, mais le produit ne cristallise pas par refroidissement et la solution reste toujours louche. L'acide sulfurique la dissout en rouge, et la coloration est encore avivée par une goutte d'eau de brome. SO^4H^2 , renfermant une trace de sel ferrique, ne colore pas la digitonine. HCl concentré donne une solution d'un jaune très pâle, qui, lorsqu'on la chauffe, devient rouge grenat.

HYDROLYSE DE LA DIGITONINE. — La digitonine est un glycoside. Chauffée avec l'acide chlorhydrique en solution alcoolique, elle se décompose en dextrose, en galactose et en digitogénine : $\text{C}^{15}\text{H}^{24}\text{O}^3$, d'après l'équation :



I. PRÉPARATION DE LA DIGITOGÉNINE. — Pour préparer la digitogénine et les autres produits de dédoublement de la digitonine, il convient de procéder de la manière suivante :

On prend 1 partie soit de *Digitalinum pur. pulv. germanicum*, soit de digitonine pure, et on la dissout dans 2 parties d'eau; on ajoute 1 partie de HCl concentré (1,49) et on chauffe le mélange pendant six heures au bain-marie. On obtient de la sorte un précipité grisâtre et une solution qui contient, en proportions à peu près égales, deux glucoses qui ont été identifiées à l'aide du point de fusion de leurs osazones, et par leurs produits d'oxydation, par le brome et l'eau, en galactose et en dextrose. La digitogénine précipitée est recristallisée dans l'alcool; le poids obtenu est

plus grand que celui de l'une ou de l'autre des deux glucoses qui prennent naissance en même temps.

II. AUTRE PRÉPARATION DE LA DIGITOGÉNINE. — La digitogénine peut encore être préparée avantageusement, d'après Kiliani, en modifiant légèrement la méthode précédente, l'hydrolyse se faisant alors en solution alcoolique. La digitonine $C^{27}H^{46}O^{14}$, $5H^2O$, (1 partie) est chauffée avec de l'alcool à 93° (8 parties) et de l'HCl concentré, densité 1,19 (2 parties), pendant une heure et demie, au réfrigérant à reflux au bain-marie; on laisse refroidir lentement le mélange. La digitogénine qui se sépare, dans la proportion d'environ 25 % de la digitonine employée, est recueillie; la solution filtrée est saturée par la chaux, la plus grande partie de l'alcool distillé et le résidu dilué avec de l'eau est agité avec du $CHCl^3$. On décante le $CHCl^3$, on le dessèche avec du sulfate de soude, on le distille, et le résidu, recristallisé dans l'alcool, fournit encore 5 % de digitogénine.

La digitogénine est obtenue à l'état amorphe quand on hydrolyse une trop grande quantité de digitonine. Il est alors très difficile de la sécher et de la laver avant de lui donner une forme cristalline par le $CHCl^3$ ou par l'éther; il est, de plus, probable que la digitogénine séparée entraîne avec elle des parties de digitonine non décomposée, ou encore de la digitorésine et de la digitonéine, parties qui échappent ainsi à la décomposition complète (Shmiedeberg)¹.

PROPRIÉTÉS DE LA DIGITOGÉNINE. — La formule de la digitogénine est, d'après l'analyse, un multiple de C^5H^8O . Kiliani (185) adopte la formule $C^{15}H^{24}O^3$, l'hydrolyse de la digitonine pouvant alors s'exprimer ainsi :



1. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. III, und *R. Enz. d. Ges. Ph.*, Bd. 4, 398.

qui s'accorde bien avec les quantités pondérables des différents corps qui prennent naissance pendant la réaction.

La digitogénine cristallisée se dissout dans 35 parties d'alcool à 90° bouillant et dans 100 parties d'alcool froid, dans 20 parties de CHCl^3 bouillant, dans 30 parties du même dissolvant froid, dans 30 parties d'acide acétique cristallisable. Elle est insoluble dans l'eau et dans les alcalis.

La digitogénine qui se sépare du CHCl^3 paraît retenir de ce dissolvant en combinaison. Chauffée à 110°, elle le perd lentement; avec la potasse alcoolique, elle forme un composé cristallisé très alcalin, peu soluble dans l'alcool.

Elle se combine, mais d'une façon instable, avec la baryte et la phénylhydrazine; elle est attaquée par les acides minéraux et les oxydants.

DÉRIVÉS DE LA DIGITOGÉNINE. — La digitogénine chauffée en tube scellé avec de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge fournit une grande quantité d'une résine contenant de l'iode, mais ne donne ni iodure de méthyle, ni iodure d'éthyle.

ACÉTYLDIGITOGÉNINE $\text{C}^{15}\text{H}^{23}(\text{C}^2\text{H}^3\text{O})\text{O}^3$. — On l'obtient en chauffant 1 partie de digitogénine et 1 partie d'acétate de soude anhydre avec 6 parties d'anhydride acétique dans un appareil à reflux pendant une heure, puis en versant la solution, qui est d'un rouge vif, lentement, en filet mince, dans une grande quantité d'eau.

L'acétyldigitogénine cristallise dans une petite quantité d'alcool absolu en belles aiguilles, fond à 178°, est extrêmement soluble dans l'alcool chaud, l'éther et l'acide acétique.

SO^4H^2 peut être employé aussi comme agent de condensation à la place de l'acétate de soude.

Quand on emploie le chlorure de zinc, il se forme des composés amorphes qui n'ont pas été examinés. Kiliani fait remarquer que la formation d'un dérivé monoacétylé ne

concorde pas avec la production des deux glucoses dérivés de la digitonine, fait qui tendrait à prouver la présence de deux groupements oxhydyles dans la digitogénine. L'oxydation de la digitogénine donne, suivant les conditions dans lesquelles elle se produit, naissance à trois acides, auxquels Kilani donne les noms respectifs d'acide digitogénique, oxydigitogénique et digitique.

ACIDE DIGITOGÉNIQUE ($C^{14}H^{22}O^4$). — On le prépare en ajoutant lentement 0 p. 7 d'acide chromique dissous dans 1 p. 4 d'eau et 7 parties d'acide acétique, à une solution de 1 partie de digitogénine dans 30 parties d'acide acétique. Dès que l'acide chromique est réduit, on ajoute 1 partie égale d'eau et le mélange est extrait plusieurs fois de suite par l'éther. La solution étherée, après vingt-quatre heures de repos, est séparée par décantation du dépôt formé; l'éther est distillé et le résidu acide mis à évaporer au bain-marie, jusqu'à formation d'une croûte cristalline. Le produit cristallise ensuite au bout de douze heures. La quantité obtenue correspond à 60 p. 100 de la digitogénine employée.

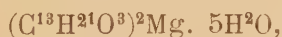
L'acide digitogénique cristallise dans l'alcool absolu en aiguilles incolores ou en prismes fins, commence à fondre à 146° et est complètement fondu à 150° , s'électrise par le frottement, possède une saveur amère. Il est facilement soluble dans le $CHCl^3$ et dans l'acide acétique cristallisable bouillant, moins soluble dans l'acide acétique à 50 p. 100, plus difficilement encore dans l'alcool froid et dans l'éther, insoluble dans l'eau; il fond dans l'alcool bouillant. Quand on le mouille avec de l'alcool dilué, il a une réaction acide marquée. Il se dissout facilement dans les carbonates et dans les oxydes alcalins.

LE SEL DE MAGNÉSIUM, $(C^{14}H^{21}O^4)^2 Mg.$, peut être préparé en ajoutant un excès d'une solution de nitrate de magnésium au $1/10^e$ à une solution très étendue de l'acide; il se forme,

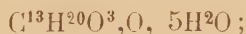
si on laisse reposer le mélange durant vingt-quatre heures, une croûte composée d'agrégats de petites aiguilles.

LE SEL DE CALCIUM est semblable au sel de magnésium. Les produits secondaires de l'oxydation par l'acide chromique contiennent sans doute de l'aldéhyde formique ou de l'acide formique, car on n'observe aucune formation d'anhydride carbonique. Les eaux-mères contiennent une petite quantité d'un composé aldéhydique ou cétonique et une grande quantité d'un acide de poids moléculaire élevé qui ne fournit pas des dérivés cristallisés.

En faisant bouillir l'acide digitogénique avec de la potasse et de l'alcool dilué, de l'acide carbonique est éliminé et il se forme deux acides : l'un d'eux, l'acide hydrodigitoïque $C^{13}H^{22}O^3$, se dépose en petite quantité; il fond à 240° , cristallise dans l'alcool à 93° en aiguilles soyeuses et donne un sel de magnésium,



formant des agrégats blancs. Par addition d'eau à l'eau-mère alcoolique et en laissant le mélange reposer un certain temps, il se dépose des prismes incolores d'acide digitoïque,



cet acide fond à 110° , donne un sel de magnésium,



qui cristallise en agrégats noduleux à reflets gras et qui, par une oxydation subéquente, est transformé en acide digitique.

ACIDE OXYDIGITOGÉNIQUE; $C^{14}H^{20}O^4$. — L'acide oxydigitogénique se prépare en dissolvant 1 partie d'acide digito-

génique dans 10 parties de potasse ; on étend dans 100 parties d'eau et on ajoute une solution de MnO^4K (1/50°). Quand l'oxydation est terminée, la solution est décolorée avec quelques gouttes d'alcool, filtrée, additionnée du tiers de son poids d'alcool à 93°, puis l'acide est précipité par l'acide acétique.

De cette manière, on l'obtient cristallisé en agrégats d'aiguilles ; il commence à fondre à 250°. Cet acide est très peu soluble dans l'alcool et l'acide ; il s'électrise aisément par le frottement. Le rendement en acide oxydigitogénique correspond à 70 p. 100 de l'acide digitogénique employé.

LE SEL DE MAGNÉSIUM, $(\text{C}^{14}\text{H}^{19}\text{O}^4)^2\text{Mg}.$, est très peu soluble et cristallise en agrégats de petites aiguilles. En réduisant l'acide digitogénique par l'amalgame de sodium, on obtient l'acide dioxdigitogénique, $\text{C}^{14}\text{H}^{22}\text{O}^3, 0,5\text{H}^2\text{O}$; il est formé de petites plaques nacrées et commence à fondre à 240°.

ACIDE DIGITIQUE, $\text{C}^{10}\text{H}^{16}\text{O}^4$. — Il se forme, en même temps que l'acide oxydigitogénique, par l'oxydation au moyen du MnO^4K , de l'acide digitogénique dissous dans trois parties de potasse. Quand l'oxydation est terminée, la solution est décolorée à l'aide de quelques gouttes d'alcool, puis filtrée et additionnée du quart de son poids d'alcool à 93° ; enfin, les deux acides sont précipités par l'acide chlorhydrique.

Le précipité, qui consiste en un mélange d'acide oxydigitogénique et d'acide digitique, ce dernier en plus petite quantité, est rapidement séparé par filtration. La liqueur filtrée dépose au bout d'un certain temps la plus grande partie de l'acide digitique en agrégats de belles aiguilles. Si cependant on n'obtient pas la séparation des deux acides, on peut encore les dissoudre dans de la potasse. La solution est étendue jusqu'à ce qu'elle contienne 1 p. 100 d'acide, puis elle est précipitée par l'HCl, en fractionnant les préci-

pitations. C'est l'acide oxydigitogénique qui se précipite le premier.

Une séparation par cristallisation fractionnée dans l'alcool et l'acide acétique est impossible, quoique la solubilité des deux acides soit très différente.

L'acide digitique fond à 192°; il se dissout facilement dans l'alcool, le CHCl_3 et l'acide acétique.

Il cristallise immédiatement dans l'alcool bouillant à 50° et ne cristallise pas dans l'alcool fort.

On prépare son sel de baryum $(\text{C}^{10}\text{H}^{15}\text{O}^4)^2\text{Ba}, 6\text{H}_2\text{O}$, en ajoutant du chlorure de baryum à une solution du sel de potassium. Il cristallise en agrégats noduleux et est assez peu soluble dans l'eau.

Le sel de potassium cristallise bien aussi; il est extrêmement soluble dans l'eau.

En dissolvant l'acide digitique dans de la potasse décime normale à molécules égales en présence de la phtaléine du phénol et ajoutant ensuite quelques gouttes d'alcali, la liqueur reste colorée en rouge, soit que l'on laisse reposer la solution, soit qu'on la chauffe; donc cet acide n'est pas une lactone.

L'action de réactifs variés sur l'acide digitique a été tentée, mais il n'a pas été possible d'obtenir des produits bien caractérisés. Les eaux-mères de l'acide digitique (préparée par l'oxydation de l'acide digitogénique), oxydées au bain-marie par le MnO^4K , donnent un acide bibasique qui se présente sous la forme de grains durs ou d'aiguilles menues; il fond à 170°. Il donne un sel de potassium,



cristallisant en petites aiguilles. Il pourrait bien être identique à l'acide isocamphroïque préparé par Marsh, Balliol et Gardner¹, en distillant l'acide camphroïque.

1. *Jour. chem. soc.*, vol. 59, p. 651.

RECHERCHES DE HOUDAS. — Dans un Mémoire présenté à l'Académie de médecine (février 1891), Houdas a démontré que les digitalines solubles de Schmiedeberg, c'est-à-dire la digitonine et la digitaléine, sont formées, pour la presque totalité, par un seul glycoside qu'il appelle digitaléine ¹.

Les principes solubles dans l'eau obtenus dans la préparation de la digitaline ont été traités par l'alcool absolu, puis, en suivant les indications de Schmiedeberg pour l'obtention de sa digitonine, la solution est précipitée par de l'éther, en ayant soin de fractionner les précipités un grand nombre de fois. Dans tous ces précipités, on a pu retirer le même corps cristallisé, identique à celui fourni par la partie insoluble dans l'alcool absolu.

PROPRIÉTÉS. — La propriété la plus caractéristique de la digitaléine est la suivante :

Lorsqu'à une solution aqueuse de digitaléine on ajoute de l'alcool amylique, on voit rapidement se produire une abondante cristallisation ; une solution suffisamment concentrée se prend immédiatement en masse.

Si l'on opère avec un mélange d'alcool amylique et d'alcool ordinaire à chaud, on obtient par refroidissement lent de longues lamelles nacrées. Ces cristaux contiennent de l'alcool amylique et de l'eau de cristallisation. Lorsqu'on dissout ces cristaux dans l'eau bouillante, que l'on chasse complètement l'alcool amylique par une ébullition prolongée et que l'on ajoute un volume d'alcool ordinaire à 95° égal à celui de la solution, on obtient par refroidissement une abondante cristallisation formée de fines aiguilles

1. Ce glycoside, Houdas le considère comme la digitaléine de Nativelle pure. Tel n'est pas l'avis de Kiliani, qui démontre, d'après les propriétés générales, les solubilités et le pouvoir rotatoire indiqués pour ce glycoside par Houdas, qu'il n'est pas autre que la digitonine déjà décrite par Schmiedeberg et récemment étudiée de nouveau en détail par Kiliani.

groupées autour d'un centre. Ces cristaux contiennent encore de l'alcool et de l'eau de cristallisation ; ils sont plus solubles que les précédents.

On obtient les mêmes résultats avec l'alcool méthylique.

On peut donc poser en principe que :

1° Lorsqu'on ajoute à une solution de digitaléine un alcool de la série grasse, on obtient une combinaison cristallisée d'alcool et de digitaléine hydratée ;

2° La solubilité de ces cristaux est en raison inverse du poids moléculaire de l'alcool employé.

Les phénols semblent se comporter de la même façon que les alcools. Le phénol ordinaire donne une combinaison parfaitement cristallisée ; mais les glycols, glycérine et alcools poyatomiques ne la donnent pas, non plus que les polyphénols (comme la résorcine, le pyrogallol, etc.).

Cette intéressante réaction de Houdas pourrait être le point de départ d'un excellent procédé analytique de digitaléine, dans les digitalines commerciales par exemple, dont certaines sont plus ou moins solubles dans l'eau.

Ainsi, une digitaline commerciale en solution aqueuse, traitée par l'alcool amylique, par exemple, formera par la digitaléine qu'elle contiendra une combinaison cristallisée avec l'alcool. En recueillant les cristaux, les essorant, et détruisant la combinaison par l'action de l'eau bouillante, l'alcool étant chassé par la vapeur d'eau, il est aisé alors de régénérer le glycoside à l'état de pureté. Si l'on a opéré sur une quantité donnée de digitaline commerciale, il sera très facile de déterminer par pesée la teneur en digitaléine, régénérée à l'état de pureté de sa combinaison amylique.

CHAPITRE VI.

Digitoxine.

D'après le professeur Boehm, le *Digitalinum verum* pur se distingue de toutes les préparations de digitale mises jusqu'ici dans le commerce, en ce qu'il produit l'effet typique sur le cœur, sans aucun effet secondaire nuisible. Malgré ce grand avantage, il n'est encore guère entré dans la pratique médicale, parce que du côté clinique on a observé à plusieurs reprises que le *Digitalinum verum* n'amenait pas toujours les mêmes effets thérapeutiques que l'*Infusum digitalis* traditionnel.

Boehm soupçonnait dans les feuilles de la *Digitalis purpurea* l'existence d'un toxique spécial du cœur; c'est cette raison qui amena Kiliani à étudier de nouveau les parties des feuilles pharmacologiquement importantes. Cette étude donna des résultats très surprenants.

Kiliani confirma ce fait que les glycosides retirés des feuilles différaient notablement de ceux obtenus avec les semences. Les feuilles ne renfermeraient pas de digitonine¹ ni de sa digitaline vraie, mais une substance que Kiliani a d'abord appelée β digitoxine, en raison de ce qu'il la croyait légèrement différente de la digitoxine de Schmiedeberg.

PRÉPARATION. — Voici la préparation et les propriétés de ce toxique du cœur, qui est ou bien identique, ou au moins très apparenté avec la digitoxine de Schmiedeberg.

1. Cloetta a parfaitement démontré depuis la présence de la digitonine cristallisée dans les feuilles. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacologie*, 1901, 436.

Cette extraction comporte deux opérations : les feuilles de la digitale étant traitées par l'eau, puis, après expression, par l'alcool à 50°; les deux liquides, aqueux et alcoolique, fournissent de la digitoxine.

I. — L'eau doit être chloroformée, ou bien additionnée de 5 p. 100 de son poids d'alcool à 95°; on évite par là l'intervention des moisissures et leur action hydrolysante.

On fait macérer 1 partie de feuilles dans 3 parties de dissolvant; au bout de douze heures¹, on exprime et l'on obtient environ 2,400 à 2,500 grammes d'un liquide brun rougeâtre pour un kilogramme de digitale. Ce liquide est versé dans un flacon, puis additionné d'éther lorsque la mousse qui s'est produite a disparu. On agite; on sépare la solution étherée par décantation et on additionne celle-ci d'une petite quantité de solution de soude très étendue. On agite de nouveau : le liquide se colore fortement en rouge et il se dépose diverses substances organiques. On sépare avec soin le liquide étheré et on voit bientôt se former sur les parois du vase dans lequel on a versé l'éther de petites masses d'une substance cristallisée, colorée en blanc verdâtre; cette substance est la digitoxine. Il s'en dépose une nouvelle quantité par l'évaporation de l'éther²; mais le poids du produit total obtenu dans cette opération est toujours très faible; il atteint à peine 0 gr. 45 par kilogramme de feuilles de digitale.

II. — Les feuilles épuisées une première fois par l'eau le sont une seconde fois à l'aide du même dissolvant; on les laisse sécher à l'air, après quoi on les fait macérer pendant douze heures dans 3 parties d'alcool à 50°. On exprime, on ajoute au liquide 400 grammes d'extrait de Saturne pour

1. Comme le prouvèrent plusieurs expériences, une macération de quarante-huit heures ne donna pas à la solution plus de matières extractives que la durée de douze heures.

2. Cette eau-mère étherée contient des quantités très faibles d'un second corps cristallisant bien, mais qu'on ne peut obtenir qu'en traitant au moins 40 kilogrammes de feuilles.

1 kilogramme de feuilles, on agite, et au bout de deux heures on filtre. On évapore dans le vide¹ le liquide filtré de façon à en retirer la plus grande partie de l'alcool jusqu'à ce qu'enfin une mousse extrêmement abondante rende impossible la continuation de l'opération, puis on agite la solution ainsi concentrée trois ou quatre fois avec de l'éther; on décante l'éther et celui-ci est agité seulement avec de l'eau distillée; on sépare ainsi l'alcool restant du liquide éthéré. On voit bientôt, comme dans la première opération, se déposer la digitoxine à l'état de petites masses cristallines sur les parois du vase. En évaporant l'éther on obtient encore, au bout de quelques jours, une nouvelle cristallisation.

Le rendement total (y compris ce que donne la première opération) s'élève à 1 gramme environ par kilogramme de feuilles de digitale. — C'est là précisément la proportion indiquée autrefois par Nativelle.

PURIFICATION DE LA DIGITOXINE. — Pour purifier le produit brut, on le dissout à la température ordinaire dans un mélange de volumes égaux de chloroforme et d'alcool méthylique (soit encore 35 parties d'alcool méthylique pour 65 parties de chloroforme, en poids), puis on ajoute de l'éther à 0,720, jusqu'à très faible opalescence; en général, ce résultat est obtenu par l'addition, en éther, de la moitié du poids du mélange d'alcool méthylique et de chloroforme. — La digitoxine commence presque aussitôt à se séparer sous forme de croûte cristalline constituée par de petits prismes. En répétant l'opération, et surtout en agitant la solution avec du charbon de sang, on finit par obtenir des cristaux tout à fait blancs. — Le produit est anhydre; mais si on le fait recristalliser dans l'alcool à 85°, les cristaux qui se déposent sont sous forme de lamelles et renferment 5H²O.

1. Pour l'évaporation rapide de grandes quantités de solutions, qui renferment des substances faciles à se décomposer, l'appareil de Soxhlet est excellent (*Chem. Zeitung*, 1894, I, 721).

Dans ses premières recherches (*Archiv. de Pharmazie*, juin 1895), Kiliani avait trouvé une légère différence de composition centésimale entre son produit et la digitoxine de Schmiedeberg¹. Les résultats de ses nouvelles analyses (*Archiv. de Pharmazie*, juillet 1896) conduisent à des chiffres concordants pour les deux produits (comme on peut en juger dans les résultats ci-dessous des analyses qui ont été faites par Kiliani) :

Analyses de la Digitoxine α anhydre.

	I	II	Schmiedeberg.
C.	63,14	63,45	63,60
H.	8,68	8,60	8,50

Analyses de la Digitoxine β anhydre.

	Autrefois.	Maintenant.			
		I	II	III	IV
C.	62,06	63,66	63,36	63,21	63,91
H. ...	8,67	8,13	8,34	8,51	8,68

D'autre part, lorsque les produits sont hydratés (lorsqu'ils ont été purifiés par cristallisation dans l'alcool), ils entrent en fusion à la même température : 145°.

Ils donnent lieu aux mêmes solutions colorées; ils four-

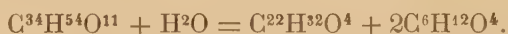
1. Schmiedeberg prépare sa digitoxine de la façon suivante :

On fait bouillir par deux fois les feuilles de la *Digitalis purpurea* avec de l'eau, on presse le résidu et on l'épuise avec de l'alcool à 50°. La solution filtrée est précipitée par l'acétate de plomb et l'ammoniaque. On sépare le précipité et on concentre le liquide clair en ayant soin de maintenir continuellement la neutralité de la solution. Le dépôt qui se forme est traité par une solution de carbonate de sodium, puis lavé à l'eau pure et finalement dissous dans le CHCl_3 . Le chloroforme est chassé par distillation, et le résidu, purifié par des lavages avec l'éther et la benzine, est alors dissous dans l'alcool, décoloré au noir animal, puis cristallisé dans le même dissolvant.

Le rendement en digitoxine pure est très faible, même avec les précautions les plus minutieuses. De 20 kilogrammes de feuilles, Schmiedeberg n'a retiré que 2 gr. 5 environ de digitoxine.

nissent les mêmes produits de dédoublement; enfin, ils présentent, d'après le professeur Boehm¹, les mêmes propriétés physiologiques. En conséquence, le produit de Kiliani est identique à la digitoxine de Schmiedeberg, et les préfixes α et β , qui avaient été ajoutés pour les distinguer, doivent être supprimés.

HYDROLYSE DE LA DIGITOXINE. — La digitoxine décrite est un glycoside (tandis qu'Arnaud² la considèrerait comme l'anhydride de l'acide $C^{31}H^{62}O^{11}$). Lorsqu'on chauffe une solution alcoolique de digitoxine, additionnée d'HCl, on obtient un corps cristallisable en prismes que Kiliani appelle digitoxigénine, et deux molécules de digitoxose d'après l'équation :



Pour obtenir le dédoublement de la digitoxine, on en dissout 1 partie dans 10 parties d'un mélange composé de 8 parties d'alcool à 50° degrés et de 2 parties d'acide chlorhydrique concentré (1,19).

La dissolution doit se faire à une température inférieure à 25°. Il faut environ de quatre à cinq heures pour qu'elle soit terminée. On ajoute alors 5 parties d'eau; on frotte la paroi du vase, on ferme celui-ci et on laisse reposer. La cristallisation commence aussitôt. Lorsqu'elle est terminée, on sépare les cristaux; on les lave d'abord avec de l'alcool à 30°, puis avec de l'alcool à 20° et enfin avec de l'eau, après quoi on les fait sécher.

On a ainsi la digitoxigénine $C^{22}H^{32}O^4$.

Pour obtenir le sucre qui reste dans la solution, on agite celle-ci avec du $CHCl^3$, de façon à enlever la digitoxigénine qu'elle renferme encore : on sépare le $CHCl^3$ et l'on ajoute

1. *Arch. de Ph.*, juillet, 1896, p. 482.

2. *Archiv. d. Ph.*, 1895, p. 319.

au liquide aqueux de l'oxyde d'argent en quantité suffisante pour précipiter l'acide chlorhydrique. On filtre et on évapore dans le vide à la température ordinaire jusqu'à consistance sirupeuse. Ce sucre ne tarde pas à cristalliser. On sépare les cristaux à l'aide d'une pierre poreuse.

DE LA DIGITOXIGÉNINE. — La digitoxigénine se ramollit vers 225° et fond complètement à 230°, en se colorant en jaune. Sa composition centésimale et celle d'une combinaison qu'elle forme avec le potassium correspondent à la formule $C^{22}H^{32}O^4$ (Kiliani avait primitivement adopté la formule $C^{21}H^{32}O^4$).

La combinaison potassique est cristallisée; elle est facilement soluble dans l'eau chaude, difficilement soluble dans l'eau froide et modérément soluble dans l'alcool. Sa formation repose sur la présence d'un hydroxyle phénolique dans la molécule de digitoxigénine. Si l'on fait une solution aqueuse saturée à froid de cette combinaison et si on l'additionne de chlorure de baryum ou de chlorure de calcium, on obtient les combinaisons barytique et calcique sous forme de précipités bien cristallisés.

Si on fait dissoudre, en agitant, quelques décigrammes de digitoxigénine dans 10 parties d'un mélange à parties égales d'alcool à 95° d'acide chlorhydrique concentré (1,19); si ensuite on attend vingt-quatre heures et si on ajoute de l'eau, on voit se déposer des cristaux d'un composé différent de la digitoxigénine. Celle-ci est donc susceptible d'éprouver une nouvelle décomposition.

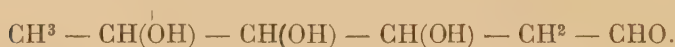
Lorsqu'on traite par l'HCl concentré, la digitoxigénine perd facilement un molécule d'eau et donne l'anhydrodigitoxigénine; celle-ci, oxydée par l'acide chromique, donne la toxigénone $C^{19}H^{24}O^3$.

L'anhydrodigitoxigénine se comporte envers l'acide sulfurique concentré comme sa substance mère. Si pour l'expérience on prend assez peu de substance réduite en poudre

fine pour qu'au premier moment l'acide sulfurique reste incolore, peu à peu il se produit une couleur rouge sale tendant au vert, mais en même temps une fluorescence d'une intensité surprenante.

DU DIGITOXOSE. — Le digitoxose cristallisé fond à 101°. Il est dextrogyre; son pouvoir rotatoire est $(\alpha)_D = +46^\circ$. Sa composition centésimale répond à la formule $C^6H^{12}O^4$.

Kiliani¹, en faisant bouillir la digitoxose avec de l'eau et de l'oxyde d'argent, obtint de l'acide acétique. Il en conclut que le digitoxose devait renfermer un groupement CH^3 . Il montre que l'oxydation du digitoxose conduit à l'acide digitoxonique $C^6H^{12}O^5$; le digitoxose est donc une aldose et il propose la formule :



La digitoxose, en effet, ne donne pas d'osazone; il ne peut donc avoir un oxhydryle en α par rapport au groupe CHO.

L'acide digitoxonique $C^6H^{12}O^5$ et aussi l'acide digitoxose carbonique $C^6H^{13}O^4CO^2H$ se transforment facilement en lactones.

Ces deux acides ont donc un oxhydryle en position γ par rapport à leur carboxyle. On en peut conclure à l'existence des deux oxhydyles en β et en γ dans la molécule du digitoxose.

Enfin, la position en δ du troisième oxhydryle est démontrée par l'oxydation du digitoxose qui conduit à un acide oxyglutarique $CO^2H - CHOH - CHOH - CH^2 - CO^2H$.

1. *Ueber Digitoxose* (Ber. Chem. Ges., XXXVIII, p. 404, 1905).

CHAPITRE VII.

Digitophylline.

D'après Kiliani et Böhm¹, les feuilles de la digitale renfermeraient également un second glycoside, découvert en avril 1895. C'est à ce glycoside qu'ils donnèrent le nom de digitophylline.

La digitophylline ne passe pas dans l'éther pendant la préparation de la digitoxine.

On obtient la digitophylline pure en jolis cristaux nacrés, tantôt prismatiques, tantôt en forme de tablettes, en saturant soigneusement d'eau sa solution méthyl-alcoolique. La substance séchée à l'air ne perd qu'extrêmement peu de son poids dans le vide; elle ne renferme donc pas d'eau de cristallisation (différence avec la digitoxine). La chaleur ne la modifie pas jusqu'à 224°; si on continue à chauffer lentement, elle fond et se décompose à 230°-232°.

Kiliani en a fait l'analyse :

0 gr. 1655 de digitophylline séchée au vide ont donné 0,393 gr. CO² et 0,1316 gr. H²O. Calculé pour C³²H⁵²O¹⁰ :

		Trouvé.	
C.....	64,63	C.....	64,76
H.....	8,72	H.....	8,82

Cette formule répondrait à une méthyldigitoxine.

La digitophylline est un glycoside; par l'HCl concentré,

1. *Archiv der pharmazie*, 233-311.

on élimine de suite une substance facilement soluble, qui réduit fortement la liqueur de Fehling.

Elle donne la coloration bleu-indigo lorsqu'on la traite par l'acide sulfurique et l'acide acétique cristallisable additionnés d'une trace de sel ferrique (coloration due à la présence de la digitoxose) : on peut supposer que la digitoxose apparaît ici comme produit de dédoublement.

Par contre, la digitophylline est beaucoup moins sensible à l'HCl très dilué que la digitoxine. Cette dernière est énergiquement attaquée par l'HCl à 5 p. 100, après une courte élévation de température, tout au plus une minute (résines, teinte jaune de la partie non dissoute, opalisation caractéristique du liquide au refroidissement); la digitophylline ne se modifie nullement dans des conditions identiques.

De plus, les deux glycosides se distinguent nettement quant à leur solubilité. La digitophylline se dissout beaucoup plus difficilement que la digitoxine; le meilleur dissolvant pour la première, s'il s'agit de cristallisation, est l'alcool méthylique, et même celui-ci met cependant plus de trente jours, à température ordinaire, pour dissoudre une partie de digitophylline pure : les chiffres proportionnellement exacts restent encore à déterminer.

Arnaud¹ avait observé une semblable difficulté de solubilité dans la digitaline cristallisée française; c'était à se demander si la préparation française n'était pas identique avec la digitophylline, tandis qu'Arnaud, Adrian et Kiliani² même avaient d'abord supposé qu'elle répondait à la digitoxine de Schmiedeberg.

Cette nouvelle hypothèse parut surtout en contradiction avec l'analyse que Nativelle³ donna de sa digitaline cristallisée, car il trouva 51,3 p. 100 C et 6,8 p. 100 H, donc des chiffres qui s'écartent beaucoup de ceux qui furent obtenus

1. *C. R. Ac. Sc.*, 109-699-701.

2. *Les nouv. remèdes*, 1897-78.

3. *Journal de Pharmacie*, (4)-9-255.

pour la digitophylline. Par contre, Arnaud a déjà donné 63,78 p. 100 C et 8,65 p. 100 H pour sa préparation; et une analyse récente d'une digitaline cristallisée française (Adrian) donna 64,91 p. 100 C et 8,61 p. 100 H : ce serait donc un bon accord avec la digitophylline.

De plus, le produit français, traité par l'acide sulfurique et l'acide acétique glacial ferrugineux, donna une coloration bleu-indigo. A une très faible élévation de température, il n'est pas attaqué par l'HCl à 5 p. 100, et enfin, d'après le même thermomètre, qui détermina le point de fusion de la digitophylline, il se ramollit à 234-235.

Il est donc très probable que la « digitaline cristallisée » préparée d'après les indications de Nativelle est identique avec la digitophylline.

La digitophylline semble voisine de la digitoxine, et est peut-être identique avec cette dernière, malgré les différences notables constatées entre les deux produits par Kiliani¹.

Elle possède des propriétés physiologiques très actives.

1. Kiliani a encore donné les réactions suivantes :

1^o Lorsqu'on traite quelques cristaux de digitophyllins par quelques centimètres cubes d'acide sulfurique concentré, ils donnent une liqueur d'un rouge vineux et la coloration gagne en intensité lorsqu'on ajoute une goutte d'eau de brome diluée. Toutefois, la coloration est beaucoup moins accentuée que celle que donne la digitaline vraie (*digitalinum verum*) dans les mêmes conditions.

2^o L'HCl concentré donne avec la digitophylline une liqueur jaune, qui devient d'abord opalescente, puis d'un vert émeraude intense.

CHAPITRE VIII.

De la Digitaléine.

A propos des longues recherches sur le *Dig. pur. pulv. germ.*¹, il avait été établi que la matière décrite par Schmiedeberg comme « digitaléine » était certainement un mélange dont en particulier le *digitalinum verum* pouvait être régulièrement isolé; les articles en question disaient donc :

« La digitaléine de Schmiedeberg est certainement un mélange dont l'effet sur l'activité du cœur est peut-être dû à la présence d'un glycoside particulier que jusqu'ici on n'a pas encore pu obtenir pur, mais peut-être aussi seulement à la présence d'une quantité de digitaline vraie qu'il est difficile d'éliminer complètement. » Et encore, « l'existence de la digitaléine est au moins douteuse ».

De nouvelles expériences de Kiliani² sur les semences de digitale et sur les feuilles également qui, pratiquement, sont plus importantes, aboutirent d'une façon certaine à prouver l'existence d'un toxique du cœur facilement soluble dans l'eau et dépourvu sûrement de digitaline vraie, l'existence donc d'une digitaléine de Schmiedeberg, bien que les travaux de ce dernier soient loin de représenter un corps chimique nettement défini.

1. *Archiv. d. Pharmazie*, 230-250-233-299.

2. *Dieses Archiv.*, 237-458.

I. — EXAMEN DES GLYCOSIDES DE LA SEMENCE.

D'après le *modus faciendi* de Kiliani¹, on traita 1 kilogramme de *dig. pur. pulv. germanicum* par l'éther et on sépara la digitonine, puis une grande partie des substances gluantes, et enfin par l'eau, la masse principale de digitaline : le *filtratum de digitalinum verum* servit de point de départ pour l'examen ultérieur. Un échantillon bien exempt d'alcool et d'éther ne produisit une systole durable du cœur de la *rana esculenta* qu'avec 7 milligrammes de substance sèche; il était donc peu actif. Mais comme ces eaux-mères, ainsi que Kiliani l'avait prouvé, contiennent des quantités notables de substances résineuses, on pouvait espérer qu'on arriverait à les purifier par l'emploi de la dialyse; Kiliani procéda donc de la manière suivante.

Dans un tube de verre fixé verticalement et d'un diamètre d'environ 4 centimètres, d'une longueur d'environ 150 centimètres, fermé en bas par un robinet en verre, Kiliani suspendit un tuyau de parchemin lié et fermé à l'extrémité inférieure : son diamètre était tel, que le tuyau étant rempli, occupait environ la moitié du volume du tube. Comme à la dialyse le volume du liquide intérieur s'augmente beaucoup, il distilla d'abord à basse température le *filtratum de digitalinum verum* dans l'appareil à vide de Soxhlet jusqu'à un petit volume; ensuite, la solution concentrée fut saturée d'éther afin d'éviter la mousse, et introduite dans le tuyau de parchemin; il ajouta aussi de l'eau éthérée à l'extérieur du tuyau et il la renouvela toutes les douze heures, en tout douze fois. Pendant la dialyse le liquide intérieur devint trouble, tous les liquides dialysés furent rassemblés, concentrés dans le vide et enfin séchés sur l'acide sulfurique.

1. *Archiv. der Pharmazie*, 233-309.

Le résidu sec retiré ainsi d'un kilogramme de *dig. pur. pulv. germanicum* pesait environ 40 grammes et avait les propriétés suivantes :

Il était hygroscopique, rouge clair, et produisait une systole complète à 3 milligrammes; cependant, une pureté complète n'était pas encore obtenue, car, dès qu'on agita la solution aqueuse avec du CHCl_3 , de l'éther ou du benzol, on constata la présence de matières résineuses, et quand on essaya le précipité fractionné de la solution alcoolique par l'éther, on put reconnaître à l'œil nu la possibilité de décomposition en parties hétérogènes. Dans ces conditions, les essais directs de cristallisation ne devaient guère avoir d'effet, et pour obtenir une plus grande pureté, on usa donc de la précipitation par le tannin. La masse principale du glycoside obtenu par la dialyse fut de nouveau dissoute dans l'eau, la résine éliminée autant que possible par l'éther, puis on ajouta une solution d'acide tannique à 10 p. 100 en léger excès et on sépara le tannate bien déposé.

On le mélangea en le frottant bien avec l'oxyde de zinc (1/10 de son poids) malaxé avec un peu d'eau, on sécha le mélange à température ordinaire dans le vide et on le traita pendant deux fois avec poids égal d'alcool méthylique. A l'évaporation, l'alcool laissa 15 grammes de glycosides. Ceux-ci étaient devenus insolubles dans l'eau; il s'en dégagera encore davantage lorsqu'on satura la solution avec de l'éther, et ils se comportèrent en tout comme *Digitalin. verum*. L'emploi de l'acide tannique avait donc eu l'avantage d'éliminer une partie des substances qui auparavant avaient empêché le dégagement complet de la digitaline.

Finalement, on purifia encore davantage par la précipitation fractionnée au moyen de l'éther. La solution aqueuse, débarrassée autant que possible des derniers restes de digitaline, fut de nouveau séchée dans le vide; le résidu fut dissous dans 4 parties d'alcool à 96 p. 100, et les solutions

alcooliques furent deux fois de suite précipitées par fractions avec 2 parties d'éther.

Le précipité I était brunâtre, soluble dans l'eau ; il ne produisit pas de systole, mais déjà à la dose de 1 milligramme il produisit dans la grenouille la paralysie et la mort, avec des phénomènes tels que Schmiedeberg les a observés pour la digitalirésine (*Arch. f. exp. Path.*, 3-16).

Le précipité II ne fut pas examiné au point de vue physiologique ; mais sa solution éthéro-alcoolique décantée contenait le poison cherché du cœur. Son résidu provoqua déjà à 0,4 milligrammes une systole permanente.

Comme le *digitalinum verum* pur, très difficilement soluble dans l'eau, ne produit d'effet complet qu'à 0,5 milligrammes ; comme de plus la préparation se dissolvait très facilement et restait claire dans l'eau pure ou éthérée, cette expérience physiologique prouve avec certitude qu'on peut réellement retirer de la semence de la *digitalis purpurea* une digitaléine dans le sens de Schmiedeberg, c'est-à dire un poison du cœur facilement soluble dans l'eau et énergiquement actif. La digitaline ainsi obtenue est blanche, presque insoluble dans le CHCl_3 , dans l'éther, le benzol et l'acétone purs ; très soluble dans l'eau, l'alcool et dans un mélange de 3 parties d'acétone et de 1 partie d'eau. Dans ce dernier mélange, il n'est pas rare d'y remarquer parfois quelques petits cristaux, si toutefois on ajoute de l'acétone jusqu'à léger trouble.

Le tableau ci-dessous donnera une idée des grandes pertes que donnent les longs procédés de purification déjà décrits.

Matériel de départ : 1 kil. *dig. germanic*.

	Produit.	Effet.
<i>Filtratum de dig. verum</i>	Pas déterminé.	7 mgr.
Dialysé.....	40 gr.....	3 mgr.
Produit brut après précipité		
par le tannin.....	15 gr.....	Pas déterminé.
Digitaléine.....	4-5 gr.....	0,4 mgr.

Voici l'analyse d'un échantillon obtenu par Kiliani :

0,2073 gr. subst. (séchée dans le vide) : 0,4551 gr. CO², 0,1495 gr. H²O
 0,2262 gr. — — — 0,4975 gr. CO², 0,159 gr. H²O

Trouvé.

C.....	59,87	H.....	8,01
C.....	59,98	H.....	7,78

Ces valeurs sont identiques avec celles que fournit le *dig. verum*. La digitaline est un glycoside; mais on n'a pas encore pu obtenir de produits de dédoublement cristallisés.

II. — EXAMEN DES FEUILLES DE DIGITALE.

D'après une communication du professeur Böhm, en 1893, 8-9 milligrammes du résidu sec d'une infusion de digitale préparée par lui-même produisirent l'intoxication de la *Rana esculenta*; ils étaient donc équivalents à 0,5 milligrammes de *digitalinum verum*.

Windaus obtint le même résultat déjà avec 7-8 milligrammes d'une préparation qui avait été obtenue de la même manière de la récolte de feuilles 1898.

Si l'on compare avec ces résultats l'ancienne indication de Kiliani, d'après laquelle on peut avec peine obtenir d'un kilogramme de feuilles 1 gramme de digitoxine, encore moins de digitophylline et peut-être (?) une petite quantité de *digitalinum verum*, on ne peut se défendre d'adopter l'hypothèse émise par Böhm que l'action de l'infusion repose essentiellement sur son contenu de « digitaléine ».

Kiliani a étudié les feuilles à ce point de vue et est arrivé à des résultats positifs.

Pour l'extraction des feuilles, deux méthodes ont été utilisées :

1° L'extraction à l'eau bouillante; 2° l'extraction à froid par l'alcool.

1° *Extraction par l'eau bouillante.* — 10 kilogrammes de feuilles de digitale pilées furent traitées par 3 parties d'eau bouillante et chauffées au bain-marie bouillant pendant quinze minutes, puis fortement exprimées. L'extract eut un effet complet à 7-8 milligrammes. Quelques litres de la solution évaporés à consistance sirupeuse et examinés physiologiquement n'ont produit de l'effet qu'à 13 milligrammes; une concentration plus forte à haute température détruit donc une partie essentielle du poison cherché.

La partie principale de l'extract fut alors concentrée à température aussi basse que possible dans l'appareil de Soxhlet; mais comme la mousse était très abondante, il fallut ajouter à l'extract le 1/5^e de son poids d'alcool. Le contrôle physiologique montra que ce procédé empêchait une diminution essentielle de l'effet toxique.

L'extract concentré obtenu fut traité par l'alcool fort. On distilla de nouveau la solution décantée du dépôt, et après avoir plusieurs fois répété cette manipulation, on élimina de grandes quantités de substances insolubles dans l'alcool. La dernière solution alcoolique fut également distillée, le résidu fut dissous dans l'eau; on appliqua alors le procédé par l'acide tannique.

Le tannate humide pesait 190 grammes, les glycosides obtenus 40 grammes seulement. Ces derniers furent décomposés en trois fractions par l'éther, en solution alcoolique: les glycosides furent dissous dans 4 parties d'alcool à 96 p. 100, et on ajouta 2 parties d'éther.

Le précipité I obtenu provoqua la systole à 2 milligrammes; il était soluble dans l'eau, coloré en brun et pesait 16 grammes. On ajouta encore 4 parties d'éther; on obtint un précipité II, également soluble dans l'eau et brun, mais produisant déjà un effet complet à 1 milligramme. La solution éthéro-alcoolique fournit à l'évaporation 20 grammes de résidu, mais de celui-ci 2 grammes seulement

étaient solubles ; par contre, cette partie même, après avoir été par précaution purifiée par le chloroforme et l'éther, produisit déjà un effet à 0,5 milligrammes.

Il s'ensuit donc avec certitude que les feuilles contiennent également un poison du cœur facilement soluble dans l'eau, une digitaléine.

2° *Extraction des feuilles par l'alcool.* — Dans ce but, les feuilles furent d'abord étalées en couches minces sur des tamis, afin de les rendre par la dessiccation aussi friables que possible, puis elles furent pilées directement et on n'employa pour l'extraction que la partie tamisée le plus finement possible. On employa 3 parties d'alcool à 96°, on fit digérer pendant vingt-quatre heures à température ordinaire : l'extrait exprimé fut réduit à consistance sirupeuse dans le vide et purifié par l'alcool absolu. La deuxième solution alcoolique fut de nouveau distillée ; le résidu fut additionné d'eau ; la solution, débarrassée des substances déposées et résineuses, fut agitée avec de l'alcool et du chloroforme, afin d'éliminer complètement les résines, la digitoxine et la digitophylline : la solution aqueuse restait brunâtre ; son résidu sec (15 grammes pour 1 kilogramme de feuilles) donna cependant déjà un effet complet à 1,5 milligrammes. Si l'on sature cette solution par le sulfate de magnésium, on précipite une grande quantité de matière organique, c'est-à-dire d'une part toute la matière colorante, mais d'autre part aussi la quantité principale de la digitaléine. Car en traitant par l'alcool absolu on put extraire du précipité une substance qui était efficace à 0,6 milligrammes, tandis que la matière organique restée en solution et débarrassée du sulfate de magnésium ne provoquait pas encore de systole complète à 2,5 milligrammes. On reconnut dans cette matière organique la présence de sucre.

Tous les essais tentés en vue de purifier davantage la digitaléine fortement colorée et obtenue des feuilles par

ce procédé n'ont jusqu'ici abouti à aucun résultat favorable.

Mais, en tout cas, l'extraction directe des feuilles par l'alcool offre des avantages essentiels sur le procédé par infusion, ce qui ressort nettement du tableau suivant :

Matériel de départ, 10 kilogrammes dans les deux cas.

1^o *Extraction par l'eau bouillante.*

	Produit.	Effet complet.
Extrait.....		7-8 mgr.
Après purification par l'alcool absolu.		
Précipitation par acide tannique	tannate... 190 gr.	
De là.....	glycoside. 40	
Précipitation par l'éther, Fraction I.....	46	2 mgr.
— — Fraction II.....	4	1
Partie soluble dans l'eau de Fraction III....	2	0,5

2^o *Extraction à froid par l'alcool.*

	Produit.	Effet complet.
Après précipitation par l'alcool absolu, purification par l'éther et le chloroforme.....		
Soluble dans l'eau	150 gr.	1,5 mgr.
Substance organique dans le dépôt de magnésium.....	Pas déterminé.....	0,6 mgr.

Il suit de là : 1^o que les feuilles de la *digitalis puerpera* contiennent certainement une digitaléine en quantité notable ; 2^o que par l'emploi de l'alcool comme agent extractif, on peut obtenir assez simplement de 10 kilogrammes de feuilles environ 150 grammes d'un mélange qui, à 1,5 milligrammes, produit déjà un effet complet sur la grenouille et qui, selon toute apparence, offre une excellente matière première pour obtenir la digitaléine pure.

CHAPITRE IX.

Réactions caractéristiques.

Au point de vue toxicologique, on peut trouver, dans l'expérimentation physiologique, des éléments de diagnostic infiniment supérieurs, comme toujours lorsqu'il s'agit d'alcaloïdes ou de glycosides, aux notions qu'on peut acquérir par la recherche chimique, en ce qui concerne au moins les réactions dites caractéristiques; mais, cependant, ces résultats donnés par l'expérimentation physiologique ne sont pas tellement évidents, tellement précis, tellement nets que l'on ne doive recourir nécessairement aux caractères chimiques.

Tout d'abord, la digitoxine se dissout dans le chloral anhydre qui prend alors une coloration rose passant peu à peu au rouge vineux pour devenir finalement bleu verdâtre.

On sait depuis longtemps que les divers glycosides de la digitale donnent lieu à des colorations particulières lorsqu'on fait réagir sur eux l'acide sulfurique concentré en présence d'un oxydant tel que le brome, le perchlorure de fer, l'acide azotique; mais jusqu'ici les indications relatives soit à la proportion d'oxydant à ajouter, soit au mode opératoire à suivre, manquaient de précision.

Kiliani a donné, en 1896, avec le Dr Munkert¹, comme un réactif sûr, la liqueur que l'on obtient en ajoutant à 100 c. c. d'acide sulfurique concentré et pur, 1 c. c. d'une

1. *Arch. der Pharmazie*. Band. 230, p. 254.

solution de sulfate ferrique obtenue en dissolvant 5 grammes de sulfate ferrique pur dans 100 c. c. d'eau distillée.

Par le moyen de cet acide sulfurique, qui a l'avantage de contenir du fer en proportion déterminée, au moins approximativement, on peut très nettement reconnaître et distinguer le *digitalinum verum*, la digitoxine, la digitonine, ainsi que leurs produits de scission.

Dans ce but, on verse dans un tube à essai 4 à 5 c. c. de ce réactif, on y fait dissoudre une parcelle du glycoside à essayer en mélangeant au besoin avec un agitateur pour favoriser la dissolution de la substance; on observe alors les phénomènes suivants :

Le *digitalinum verum* se colore au début en jaune d'or et fournit ensuite une solution rouge qui passe au rouge violet persistant pendant une journée. Si l'on a ajouté le glycoside en trop forte proportion, la solution reste rouge et la couche superficielle seule se colore en violet par l'agitation.

Le produit de l'hydrolyse de ce glycoside, la digitaligénine, donne lieu aux mêmes colorations et se montre même plus sensible à l'action du réactif; c'est-à-dire qu'il en faut une quantité moindre pour donner une réaction colorée aussi intense.

La digitoxine brunit au premier moment, comme s'il y avait carbonisation, puis fournit une coloration rouge brun sale. Le produit de l'hydrolyse de ce glycoside, la digitoxigénine, ne noircit pas comme la digitoxine, mais fournit une coloration rouge spéciale, en même temps que le liquide devient fortement fluorescent.

Enfin, la digitonine et son produit d'hydrolyse, la digitogénine, ne donnent pas de coloration lorsqu'on opère sur de très petites quantités, cependant suffisantes pour donner les réactions ci-dessus : à doses trois ou quatre fois plus fortes, elles donnent seulement lieu à une coloration jaune peu accentuée.

La réaction fournie par la digitoxine est banale, un grand nombre de substances organiques ayant la propriété de se colorer en brun puis en rouge plus ou moins brunâtre sous l'influence de l'acide sulfurique.

RÉACTION DE KELLER. — La réaction de Keller¹ est plus caractéristique.

Elle consiste à dissoudre la digitoxine dans l'acide acétique, à ajouter une goutte de Fe^2Cl^6 , puis à verser avec précaution, dans le mélange, de l'acide sulfurique concentré pur, de façon à superposer les couches liquides : à la surface de séparation il se produit une zone foncée, et au-dessus, dans la solution acétique par conséquent, un anneau de couleur bleu foncé.

Cette réaction de Keller est très juste, mais, lorsqu'on la suit, la zone bleue n'est presque toujours que médiocrement développée, de sorte que parfois on ne peut pas la constater avec la certitude et la netteté désirables.

RÉACTION DE KILIANI. — Selon Kiliani², la réaction de Keller gagne en netteté, si, au lieu d'acide sulfurique pur, on emploie son réactif. Dans ce but, l'acide sulfurique ferrugineux et l'acide acétique ferrugineux sont obtenus chacun par l'addition de 1 c. c. p. 100 de la solution de sulfate ferrique à 5 p. 100. Pour exécuter cette réaction de Keller-Kiliani, on dissout quelques dixièmes de milligramme du mélange des glycosides dans 3 à 4 c. c. d'acide acétique ferrugineux, puis on ajoute avec précaution, en ayant soin d'éviter le mélange intime des liquides, un égal volume d'acide sulfurique ferrugineux : il se produit de suite à la limite des deux liquides une zone très foncée, si l'on a affaire à de la digitoxine; après deux minutes, se montre au-dessus de la zone foncée une bande bleue, et cette bande s'étend lentement; après

1. *Berichte der pharmaz. Gesellschaft*, 7-125.

2. *Archiv. der Pharmazie* Bd. 234, p. 273.

une trentaine de minutes, tout l'acide acétique est coloré en bleu indigo foncé.

Par contre, l'acide sulfurique ne se teint presque pas.

La digitoxigénine ne fournit pas cette magnifique réaction, ce qui laisserait supposer qu'elle est peut être caractéristique de l'autre produit de dédoublement de la digitoxine, c'est-à-dire du digitoxose.

Le *digitalinum verum* et la digitaligénine ne colorent que l'acide sulfurique ferrique, comme il arrive lorsqu'on se sert du réactif sulfurique seul.

Cette particularité permet de reconnaître le *digitalinum verum* et la digitoxine mélangés; car, dans ce cas, la partie inférieure (acide sulfurique ferrique) se colore en rouge violet, tandis que la partie supérieure (acide acétique ferrique) se colore en bleu foncé.

La digitonine et la digitogénine ne donnent pas non plus de coloration avec ces réactifs combinés.

C'est en s'aidant de ces réactions que Kiliani¹ s'est assuré de la présence de la digitoxine dans les semences de la digitale.

LA RÉACTION DE LAFON. — La réaction de Lafon (208) est également fort sensible. Elle consiste à humecter la digitale ou digitoxine avec une très petite quantité d'un mélange à parties égales d'acide sulfurique et d'alcool, à chauffer très légèrement au bain-marie jusqu'à apparition d'une teinte jaunâtre, puis à additionner le mélange d'une goutte de Fe^2Cl^6 très diluée (solution à 1 p. 100 de perchlorure sublimé): on obtient une magnifique coloration bleu verdâtre, dans laquelle la couleur bleue prédomine d'autant plus que la digitale ou la digitoxine est plus pure.

La réaction indiquée par Dragendorff² est également assez

1. *Archiv. der Pharmazie*, Bd. 234, p. 277.

2. Fonzes. *Diacon.*, cours de toxicologie professé à l'Ecole de pharmacie, Montpellier (1899-1900).

nette, mais s'applique à des glycosides non rigoureusement purifiés, ce qui est sans doute le cas se présentant le plus fréquemment (Ogier).

L'acide sulfurique concentré pur fournit au contact de la digitaléine (*digitalinum verum*) une coloration vert jaune sale, devenant successivement jaune brun, brun rougeâtre, puis rose cerise, ainsi que les réactifs d'Erdmann et de Fröhde font passer la coloration au rouge pourpre. La meilleure manière d'effectuer cette réaction consiste à ajouter un tout petit cristal de bromure de potassium à la solution sulfurique des glycosides.

L'HCl concentré donne avec la digitoxine une coloration verte, mais tout d'abord jaune ; la coloration verte intense tarde d'autant plus à apparaître que la digitoxine est d'autant plus pure. Avec le *digitalinum verum*, on obtient d'abord une coloration jaune d'or qui, chauffée, passe au grenat ou au rouge violet.

Avec la digitonine, on obtient une coloration jaune pâle qui, chauffée, devient rouge grenat.

Toutes ces réactions et colorations sont d'ailleurs assez variables suivant la pureté du produit sur lequel on les essaie. On les voit se modifier successivement à mesure que, partant des glycosides mélangés provenant d'un premier traitement de la digitale, on applique ces réactions à des produits de plus en plus purifiés et différenciés. Pour ne prendre que deux exemples, l'HCl donné à froid une coloration verte d'autant plus accentuée que les glycosides sont plus purs, et, au contraire, la coloration rouge violacé à l'ébullition est d'autant plus nette que les produits sur lesquels on l'exécute sont moins purs. Cela se comprend facilement, puisque cette réaction est due à la digitonine, qui se trouve surtout dans les glycosides de premier jet. Avec SO^4H^2 concentré, la coloration du début est variable, la digitonine donne une coloration jaune brun, le *digitalinum verum* donne une coloration brun rouge, et la digitoxine

semble se carboniser : l'addition du cristal de Kbr provoque une coloration qui peut varier du brun verdâtre avec la digitoxine absolument pure, au rouge violacé (couleur fleurs de digitale), au rouge pourpre vif et même au violet bleuâtre.

Comme toutes les réactions colorées, ces réactions ne peuvent être considérées comme absolument caractéristiques, même lorsqu'elles sont réalisées sur des produits rigoureusement purs.

Une réaction colorée produite par des matières organiques en présence de réactifs déshydratants et oxydants est d'un déterminisme éminemment variable et ne saurait offrir la certitude des réactions colorées produites par des composés minéraux, par exemple la coloration bleu d'azur des composés de cuivre dissous dans l'ammoniaque. Aussi, en toxicologie, est-il absolument indispensable de contrôler ces réactions colorées, qui doivent être considérées seulement comme des indications, par la constatation de propriétés plus exclusives, plus particulières à chaque substance toxique, l'action physiologique notamment.

Les réactions colorées prétendues caractéristiques des glycosides de la digitale sont précisément l'un des meilleurs exemples que l'on puisse fournir de l'infidélité de ces colorations.

Les réactions de Kiliani, si nettes en présence de glycosides parfaitement purifiés, peuvent être reproduites avec la plus étroite analogie à l'aide des extraits d'écorces de quinquina et de quina cupréa, comme l'a signalé récemment le pharmacien A. Beitter¹. D'après lui, la coloration serait due à la présence de l'acide quinotannique, et le tannin de guarana la fournirait également.

Cela prouve combien il faut être circonspect en matière de réactions colorées, dites caractéristiques, des alcaloïdes et des glycosides.

1. *Archiv. der Pharm.* (Ueber digitalinartige Reaktionen von Bestandtheilen der Chinarinde von A. Beitter, Apotheker), 235-137 (1897).

En résumé, les remarquables et persévérantes recherches de Kiliani fixent à trois le nombre des principes immédiats bien connus et isolés de la digitale. Il en a déterminé la nature glycosidique d'une façon indiscutable :

1° Le *digitalinum verum* (digitaline vraie) de formule brute $C^{35}H^{56}O^{14}$: sous l'influence des agents hydrolysants, se dédouble en dextrose $C^6H^{12}O^6$, en un sucre particulier, le digitalose $C^7H^{14}O^5$, et en digitaligénine $C^{22}H^{30}O^3$.

2° La digitonine de formule brute $C^{27}H^{46}O^{14}$ se dédouble, sous l'influence des agents hydrolysants, en : une molécule de dextrose $C^6H^{12}O^6$, une molécule de galactose $C^6H^{12}O^6$ et en une molécule de digitogénine $C^{15}H^{24}O^3$.

3° La digitoxine $C^{34}H^{54}O^{11}$ = digitaline cristallisée française, se dédouble également, sous l'influence des agents hydrolysants, en deux molécules d'un sucre particulier, le digitoxose $C^6H^{12}O^4$, et en digitoxigénine $C^{22}H^{32}O^4$.

Glycosides.....		Produits de dédoublement.	
<i>Digitalinum verum</i> ... $C^{35}H^{56}O^{14}$	{	Dextrose.....	$C^6H^{12}O^6$
		Digitalose.....	$C^7H^{14}O^5$
		Digitaligénine.....	$C^{22}H^{30}O^3$
Digitonine..... $C^{27}H^{46}O^{14}$	{	Dextrose.....	$C^6H^{12}O^6$
		Galactose.....	$C^6H^{12}O^6$
		Digitogénine.....	$C^{15}H^{24}O^3$
Digitoxine..... $C^{34}H^{54}O^{11}$	{	Digitoxose.....	$C^6H^{12}O^4$
		Digitoxigénine.....	$C^{22}H^{32}O^4$

Comme le montre le tableau de transformation, ces corps sont extrêmement voisins les uns des autres ; et une dernière preuve, c'est que la digitoxine et le *digitalinum verum*, lorsqu'on les soumet à un agent d'oxydation brutale, comme l'acide chromique par exemple, donnent une cétone, que Kiliani ¹ a appelée toxigénone, ayant pour formule $C^{19}H^{24}O^3$.

Ce sont donc deux composés très rapprochés au point de vue de leur constitution, et cela explique leurs similitudes de réactions chimiques et physiologiques.

1. *Archiv. der Pharmazie*, Bd. 237, Heft. 6, p. 451, 1899.

DEUXIÈME PARTIE

Dosages comparatifs de Digitaline cristallisée chloroformique dans les préparations digitaliques et dans les digitalines.

CHAPITRE PREMIER.

Procédé de dosage de la Digitaline cristallisée.

La valeur d'une digitale, de ses diverses préparations et des digitalines est proportionnelle à la quantité de digitaline cristallisée chloroformique qu'elles renferment, car la digitaline cristallisée chloroformique est de beaucoup le plus actif de tous les glycosides trouvés et isolés dans la digitale.

Pour éviter une confusion établie au sujet de la digitaline, nous désignons sous le nom de digitaline la digitaline cristallisée chloroformique du Codex français, obtenue pour la première fois par Nativelle. Cette digitaline, entièrement soluble dans le CHCl_3 , est identique à la digitoxine allemande de Schmiedeberg et Kiliani.

Elle est très difficilement soluble dans l'éther pur, insoluble dans l'éther de pétrole ; sa solution dans l'eau ou l'alcool étendu est précipitée par le tannin, mais non pas

par l'acétate basique de plomb : le CHCl_3 , en milieu acide ou alcalin, peut l'enlever à sa solution aqueuse ou faiblement alcoolique ; la digitaline cristallisée, quoique insoluble dans l'eau, peut cependant être maintenue en solution dans ce liquide en présence de certaines matières extractives.

Le produit appelé digitaline amorphe de Schmiedeberg, = *digitalinum verum* de Kiliani, est un glycoside de la digitale, dont l'action physiologique est très différente de celle de la digitaline cristallisée française ; ce glycoside est soluble dans l'alcool, mais il est presque insoluble dans l'eau et totalement insoluble dans le CHCl_3 à l'état de pureté.

Après plusieurs essais successifs de dosages par les procédés Palm (250), par le procédé de Fromme et Fanchaud ¹, par le procédé de Keller (184), nous avons opté pour ce dernier, mais avec la modification d'Ecalte (107).

Ecalte a également approfondi la méthode de Keller, et avec les quelques modifications qu'il lui a apportées, il a rendu ce procédé de dosage mathématiquement exact. Mais, vu son importance, nous ne pouvons pas mieux faire que de le reproduire *in extenso* ici.

Le mode opératoire auquel nous nous sommes définitivement arrêtés a été contrôlé sur une solution de digitaline, mélangée à un extrait inactif dissous (extrait de chiendent).

0 gr. 0236 de digitaline cristallisée sont dissous dans 5 c. c. d'alcool à 90°, puis mélangés à une solution de 2 grammes d'extrait de chiendent dans une solution d'eau distillée, le volume étant porté à 150 c. c.

Cette solution est additionnée de 25 c. c. de solution au 1 : 10 d'acétate neutre de plomb, puis le volume complété à 200 c. c.

Après agitation et filtration, on prélève 100 c. c. de liquide filtré.

1. *Real. Fanz. der Gesamt. Pharmazie* Bd., 4-395. — *Die Glycoside der Digitalis Blätter und ihre quantitative Bestimmung*; referirt von Dr H. Thoms; *Pharmaceutische Zeit.*, XLII, 1897, p. 250.

Ces 100 c. c. sont traités par 10 c. c. de solution de sulfate de soude à partie égale pour les débarrasser de l'excès de plomb.

Après quarante-huit heures de repos, on décante 90 c. c. du liquide clair. C'est sur ces 90 c. c., qui représentent par conséquent les 90/220^{es} du liquide total, que va s'effectuer réellement le dosage de la digitaline. (Cette quantité de 90 c. c. n'a rien de fixe, on se contente de décanter la plus grande partie possible du liquide clair et on opère sur ce liquide après en avoir exactement pris le volume.)

Pour cela, on ajoute au liquide décanté :

Ammoniaque à 10 p. 100.....	2 c. c.
Chloroforme pur.	30

Le tout est versé ensuite dans une ampoule à robinet d'environ 250 c. c., agité modérément (25 à 30 secousses) et mis à reposer. Le liquide chloroformique décanté est filtré sur un filtre préalablement mouillé de chloroforme.

On recommence cinq fois l'opération avec une même quantité de chloroforme.

Il est quelquefois nécessaire, pour épuiser complètement les liqueurs, d'accentuer les secousses dans une ou deux de ces opérations. Un commencement d'émulsion peut alors se produire ; dans ce cas, on laisse reposer le mélange pendant quarante-huit heures.

Tous les liquides chloroformiques étant réunis dans le même vase à précipité sont mis à évaporer au-dessus de la vapeur d'eau et séchés par un courant d'air chaud.

L'évaporation complètement achevée, le résidu est redissous dans environ 3 c. c. de CHCl_3 et la solution chloroformique recueillie dans un second vase à précipité en verre de Bohême, préalablement taré et d'une contenance d'environ 100 c. c.

A cette solution, on ajoute :

1 ^o Ether sulfurique à 0,720 de densité . . .	40 c. c.
2 ^o Ether de pétrole	70

Ce mélange est agité avec précaution est mis à déposer pendant quarante-huit heures, après avoir eu soin de recouvrir le vase d'un verre de montre, afin d'éviter une trop grande évaporation du liquide.

Le liquide clair est ensuite décanté aussi loin que possible, puis le liquide restant est mis à évaporer, d'abord au-dessus de la vapeur d'eau, puis au bain-marie, et enfin (lorsqu'il n'en reste plus qu'une très petite quantité, environ 1 c. c.) séché par un courant d'air chaud.

Le vase est ensuite placé dans un dessiccateur et pesé après refroidissement.

La quantité de digitaline détenue a été de gr. 0098, soit pour la quantité totale

$$\frac{0,0098 \times 110}{90} \times 2 = 0 \text{ gr. } 0239$$

au lieu des 0 gr. 0236 employés.

On obtient ainsi la digitoxine pure, *Reindigitoxin* = (R. D.) des Allemands.

Mais, pour avoir un produit beaucoup plus pur, pour obtenir la *Digitoxin. puriss.* = (D. p.) des Allemands, il est nécessaire de reprendre une première fois le résidu par de l'alcool absolu chaud 5 c. c. Cette solution alcoolique est évaporée au bain-marie, puis le résidu est traité par 5 c. c. d'éther à 0,720 de densité qu'on laisse évaporer au bain-marie. La digitaline se présente alors sous forme de vernis en partie cristallisée.

Telle est la modification que nous avons ajoutée au procédé Ecalle. C'est ce type de calcul qui nous a servi pour tous nos dosages ; nous ne le détaillerons plus et nous rap-

porterons directement à la quantité pour 100 la proportion trouvée dans la prise d'essai ; nous éviterons ainsi des répétitions inutiles.

TECHNIQUE DE NOTRE MÉTHODE D'ESSAIS.

Dans le but de caractériser les divers principes qui forment la composition des digitalines que nous avons analysées, outre le dosage de digitaline cristallisée, nous avons effectué pour chaque opération la série d'essais qualitatifs suivants :

1^o Recherches sur la solubilité dans l'eau, l'alcool et le CHCl_3 ;

2^o Action du réactif de (Keller-Kiliani), composé d'acide acétique ferrique et d'acide sulfurique ferrique dans les proportions déjà indiquées. Ce réactif permet de reconnaître le *digitalinum verum* et la digitoxine mélangés ; car, dans ce cas, la partie inférieure (acide sulfurique ferrique) se colore en rouge plus ou moins violet, tandis que la partie supérieure (acide acétique ferrique) se colore en bleu plus ou moins foncé ;

3^o Action de l'alcool amylique qui se combine très facilement à la digitonine (Houdas) en donnant un précipité blanc très caractéristique. Par contre, si le mélange examiné ne renferme pas de digitonine, on n'obtient aucune combinaison.

Schmiedeberg, Kiliani et Cloetta ont fréquemment remarqué au cours de leurs recherches sur les glycosides de la digitale que, traités par les acides, les glycosides donnaient souvent naissance à des corps d'aspect et de nature résinoïde. On sait combien redoutable est leur action sur l'organisme vivant, car c'est peut-être à la présence de ces corpuscules résinoïdes (catalytiques) dans la molécule digitaline que celle-ci doit sa grande toxicité.

Frappé de ce fait, nous avons voulu vérifier si nos échantillons examinés renfermaient de ces corps d'apparence résinoïde.

Voici la réaction que nous avons imaginée et qui a très bien répondu à nos espérances :

4° La teinture d'orcanette est le réactif des corps gras, résineux, résinoïdes, qui sont colorés en rouge sous son influence. Mais il est indispensable d'y adjoindre un excès d'acide acétique : on obtient ainsi une teinture d'orcanette fortement acétique qui a un pouvoir mordant intense et une pénétration beaucoup plus intime (l'acide acétique est un des meilleurs dissolvants des digitalines en général). Ainsi donc, la teinture d'orcanette fortement acétique se fixe plus ou moins énergiquement suivant que le produit examiné contient une plus ou moins grande quantité de corps résinoïde (en s'aidant de la chaleur avec modération). L'alkannine n'en est pas totalement enlevée, même après plusieurs lavages à l'éther de pétrole qui est son meilleur dissolvant ; cela prouve bien la difficulté que l'on éprouve à purifier les digitalines, par suite de cette combinaison pour ainsi dire du corps résinoïde avec les molécules digitalines.

CHAPITRE II.

Essai des digitalines non chloroformiques.

I. Digitaline non chloroformique d'Homolle et Quevenne (type primitif).

Poudre blanche se présentant sous forme de masses poreuses.

Incomplètement soluble..... Eau.
Soluble..... Alcool.
Incomplet soluble..... CHCl_3 .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : légèrement} \\ \text{bleue} = \text{digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge pour-} \\ \text{pre} = \text{digitalinum verum.} \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse se combine avec l'alcool amylique = Digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = digitalirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,0045.

Calculé pour 100 gr. = 11 gr. de digitaline cristallisée.

II. Digitaline amorphe non chloroformique (1^{er} échantillon).

Poudre blanc jaune.

Soluble..... Eau.
Soluble..... Alcool.
Incomplètement soluble..... CHCl_3 .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : faiblement} \\ \text{bleue} = \text{digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge car-} \\ \text{min} = \text{digitalinum verum.} \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse se combine avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcauette = digitalirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,0041 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 9,2 —

III. Digitaline amorphe non chloroformique (2^e échantillon).

Poudre blanc jaune mamelonnée.

Soluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Incomplètement soluble..... CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani { zone acétique : faiblement
bleue = digitoxine.
zone sulfurique : faiblement
rouge = *digitalinum verum*.

2^o En solution aqueuse se combine avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = digitalirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,0043 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 10,4 —

IV. Digitaline de Walz (dans un échantillon de 1858).

Poudre jaunâtre.

Soluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Incomplètement soluble..... CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani { zone acétique : à peine bleue
= digitoxine.
zone sulfurique : à peine rouge
= *digitalinum verum*.

2^o En solution aqueuse se combine avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe très peu la teinture d'orcanette acétique = très peu de digitalirésine.

Dosage : 0,50 de produit = 0,0061 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 2,96 —

V. Digitaline amorphe de Wöhrling.

Poudre très fine, blanc jaunâtre.

Soluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Très peu soluble..... CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : à peine bleue} \\ \quad = \text{digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge pour-} \\ \quad \text{pre} = \text{digitalinum verum.} \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse se combine très facilement avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe très peu la teinture d'orcanette acétique = peu de digitalirésine.

Dosage : 0,50 de produit = 0,0038 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 1,84 —

VI. *Digitalinum pur. pulv. germanicum.*

Digitaline pure allemande pulvérisée (1^{er} échantillon).

Poudre amorphe blanc jaunâtre.

Soluble. Eau.

Soluble. Alcool.

Très peu soluble. CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : légèr. bleue} \\ \quad = \text{digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge violet} \\ \quad = \text{digitalinum verum.} \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse se combine très facilement avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe très peu la teinture d'orcanette acétique = peu de digitalirésine.

Dosage : 0,50 de produit = 0,0053 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 2,52 —

VII. *Digitalinum pur. pulv. germanicum*

(2^e échantillon).

Poudre blanc jaunâtre.

Soluble. Eau.

Soluble. Alcool.

Très peu soluble. CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : bleue} = \text{digi-} \\ \quad \text{toxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge} = \text{di-} \\ \quad \text{gitalinum verum.} \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse se combine facilement avec l'alcool amylique = digitalirésine.

Dosage : 0,50 de produit = 0,024.

Calculé pour 100 gr. = 11,6 de digitaline cristallisée.

VIII. *Digitalinum verum* de Kiliani.

Digitaline vraie de Kiliani.

Poudre blanchâtre se présentant sous forme de granulations extrêmement fines.

Presque insoluble.....	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Insoluble.....	CHCl ₃ .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : néant} = \text{pas} \\ \text{de digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge pour-} \\ \text{pre} = \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2° En solution aqueuse ne donne rien avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = digitalirésine.

Dosage : Nous avons opéré sur 0,50 centigrammes de produit. Le CHCl_3 a été complètement évaporé sans résidu aucun. Le flacon d'Erlenmayer n'ayant invariablement pas changé de poids au commencement comme à la fin de cette analyse.

Donc : digitaline cristallisée = néant.

IX. *Digitalin. cryst.* (Merck), *Digitonin. cryst.*
Digitonine pure cristallisée.

Poudre très blanche se présentant sous forme de petits mamelons verruqueux.

Peu soluble.....	Eau.
Peu soluble.....	Alcool.
Insoluble.....	CHCl ³ .

Cette poudre, préalablement mouillée par de l'alcool absolu, devient alors soluble dans l'eau. La solution aqueuse mousse fortement, par l'agitation, de réaction acide au tournesol.

Elle précipite par le tannin.

l'acétate de plomb ammoniacal.

— l'iodo-bismuthate de potassium (R. de Dragen-
dorff).

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : néant} = \text{pas} \\ \text{de digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant} = \text{pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

20 En solution aqueuse (la poudre préalablement mouillée par de l'alcool absolu) donne une belle combinaison cristalline avec l'alcool amylique = digitonine.

3° Fixe très peu la teinture d'orcanette acétique = très peu de digitalirésine.

Dosage : 1 gr. de produit = néant.

Calculé pour 100 gr. = néant.

X. *Digitalëin* de Schmiedeberg.

Digitaléine des Allemands.

Poudre jaune pâle.

Très soluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Presque insoluble..... CHCl_3 .

En solution aqueuse, présente une réaction acide, mousse fortement par l'agitation.

Précipité par les réactifs généraux des alcaloïdes

{	tannin.
	acétate de plomb ammoniacal.
	phosphomolybdate d'ammoniaque.
	iodo-bismuthate de potassium.

1° Action du réactif Keller-Kiliani

{	zone acétique : néant = pas de digitoxine.
	zone sulfurique : faiblement rouge = peu de <i>digitalinum verum</i> .

2° En solution aqueuse donne une belle combinaison avec l'alcool amylique = digitonine.

3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = digitorésine.

Dosage : 1 gr. de produit = néant.

Calculé pour 100 gr. = néant.

XI. Digitaléine française.

Poudre blanc jaunâtre.

Très soluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Insoluble..... CHCl_3 .

En solution aqueuse présente une réaction acide, mousse fortement par l'agitation.

Précipité par les réactifs généraux des alcaloïdes.

{	tannin.
	acétate de plomb ammoniacal.
	phosphomolibdate d'ammoniaque.
	Iodo-bismuthate de potassium.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : néant} = \text{pas} \\ \text{de digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : à peine} \\ \text{rouge} = \text{très peu de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2^o En solution aqueuse donne une belle combinaison cristalline avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = digitorésine.

Dosage : 4 gr. de produit = néant.

Calcul pour 100 gr. = néant.

CHAPITRE III.

Essai des Digitalines amorphes chloroformiques.

I. Digitaline amorphe chloroformique (P. C.).

Poudre jaune verdâtre.

A peu près insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Soluble.	CHCl ³ .

1 ^o Action du réactif Keller-Kiliani	{	zone acétique : coloration bleue = digitoxine.
		zone sulfurique : coloration rouge faible = <i>digitalinum</i> <i>verum</i> .

2^o En solution aqueuse donne une faible combinaison avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,035 de digitaline cristallisée.
Calculée pour 100 gr. = 84 —

II. Digitaline amorphe chloroformique d'Homolle et Quevenne.

Poudre blanc jaunâtre, excessivement fine.

A peu près insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Soluble.	CHCl ³ .

1 ^o Action du réactif Keller-Kiliani	{	zone acétique : coloration bleue = digitoxine.
		zone sulfurique : rougeâtre <i>digitalinum verum</i> .

2° En solution aqueuse donne une faible combinaison avec l'alcool amylique : digitonine.

3° Fixe très peu la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,040 de digitaline cristallisée.

Calculée pour 100 gr. = 94 —

III. Digitaline amorphe chloroformique (Poulenc).

Poudre jaune verdâtre.

A peu près insoluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Soluble..... CHCl³.

1° Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge = } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2° En solution aqueuse donne une faible combinaison avec l'alcool amylique = digitonine.

3° Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,038 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 92 —

IV. Digitaline amorphe chloroformique (Adrian).

Poudre verdâtre mamelonnée.

A peu près insoluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Soluble..... CHCl³.

1° Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : rouge = } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2° En solution aqueuse donne une faible combinaison avec l'alcool amylique = digitonine.

3° Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,389 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 95 —

V. *Digitalinum pur. amorph. : Ph. Gallic et Ph. Belgic (Merck).*

(Cette digitaline amorphe est la seule officinale en Belgique); elle est obtenue par le procédé primitif d'Homolle, modifié.

C'est une poudre jaune verdâtre.

A peu près insoluble.....	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Soluble.....	CHCl_3 .

1 ^o Action du réactif Keller-Kiliani	{	zone acétique : coloration
		bleue = digitoxine.
		zone sulfurique : coloration
		rouge = <i>digitalinum ve-</i>
		<i>rum</i> .

2^o En solution aqueuse donne une faible combinaison avec l'alcool amylique = digitonine.

3^o Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,036 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 89,4

CHAPITRE IV.

Essai des Digitalines cristallisées.

Huchard¹ ne voit pas dans les digitoxines en général des produits de composition constante et définie; il prétend même que la digitoxine de Schmiedeberg, de Kiliani et la digitoxine soluble de Cloetta n'existent que pour la concurrence commerciale et ne sont par conséquent pas des corps identiques entre eux. C'est pour parer à cette objection que nous avons dosé le principe actif dans des digitoxines rigoureusement préparées par nous, avec la digitale sauvage et cultivée des Vosges et des Pyrénées, et selon le procédé de Kiliani sur lequel nous avons déjà longuement insisté, cela pour mieux juger et apprécier les rapports qui peuvent exister entre les produits cristallisés français et les digitoxines allemandes de provenance diverse.

I. Digitaline cristallisée (Nativelle).

Poudre cristalline blanche très légère.

Insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Soluble.	CHCl ₃ .

1° Action du réactif Keller-Kiliani	}	zone acétique : coloration
		bleue indigo = digitoxine.
		zone sulfurique : néant = pas de <i>digitalinum verum</i> .

1. Huchard, *Nouvelles consultations médicales*, 1906, p. 1170. Compte rendu de la Société de thérapeutique (séance du 12 décembre 1906).

2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,025 de produit = 0,010 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 96 —

II. Digitaline cristallisée (Adrian).

Poudre blanche cristalline très légère.

Insoluble.	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Soluble.....	CHCl ³ .

1° Action du réactif Keller-Kiliani { zone acétique : bleue indigo
= digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *digitalinum verum*.

2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,025 de produit = 0,0101 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 98,4 —

III. Digitaline cristallisée (Duquesnel).

Poudre blanche cristalline.

Insoluble.	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Soluble.....	CHCl ³ .

1° Action du réactif Keller-Kiliani { zone acétique : coloration
bleue foncée = digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *digitalinum verum*.

2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,025 de produit = 0,0098 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 95,76 —

IV. Digitaline cristallisée (Mialhe-Petit).

Poudre blanche cristalline.

Insoluble.	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Soluble.....	CHCl ³ .

- 1° Action du réactif Keller-Kiliani } zone acétique : coloration
bleue foncée = digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *digitalinum verum*.
- 2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.
- 3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.
- Dosage : 0,025 de produit = 0,0102 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 99,2. —

V. Digitaline cristallisée (Tanret).

Poudre cristalline blanche.

Insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Soluble.	CHCl ³ .

- 1° Action du réactif Keller-Kiliani } zone acétique : coloration
bleue foncée = digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *digitalinum verum*.
- 2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.
- 3° Fixe légèrement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.
- Dosage : 0,025 de produit = 0,0099 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 96,8 —

VI. Digitoxine (Merck).

Poudre blanche compacte mamelonnée.

Insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Complètement soluble (mais lentement).	CHCl ³ .

- 1° Action du réactif Keller-Kiliani } zone acétique : coloration
bleue foncée = digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *digitalinum verum*.
- 2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.
- 3° Fixe plus énergiquement la teinture d'orcanette acétique que les digitalines cristallisées françaises = toxirésine.
- Dosage : 0,050 de produit = 0,0196 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 91,20 —

VII. Digitoxine (Kiliani).

Poudre blanche cristalline très dense.

Insoluble.	Eau.
Soluble.	Alcool.
Complément soluble (mais lentement).....	CHCl ³ .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue foncée = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant = pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2^o Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3^o Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,050 de produit = 0,0201 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 98 —

VIII. Digitoxine (Schmiedeberg).

Poudre blanche cristalline très dense.

Insoluble.	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Complètement soluble (mais lentement)....	CHCl ³ .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue indigo = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant = pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

4^o Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3^o Fixe énergiquement la teinture d'orcanette-acétique = toxirésine.

Dosage : 0,050 de produit = 0,0203 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 99,2 —

IX. Essai des Digitoxines (selon Kiliani) préparées par nous-même.

a) Digitoxine (obtenue avec la Digitale sauvage des Vosges).

Poudre blanche en petites agglomérations très denses.

Insoluble.....	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Lentement soluble.....	CHCl ³ .

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue = Digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant = pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2^o Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine:

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,10 de produit = 0,0399 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 97,4 —

b) Digitoxine (obtenue avec la Digitale cultivée des Vosges).

Poudre blanche en petits cristaux:

Insoluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Lentement soluble..... CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant = pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2^o Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,050 de produit = 0,0197 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr. = 96. —

c) Digitoxine (obtenue avec la Digitale sauvage des Pyrénées).

Poudre blanche cristalline.

Insoluble..... Eau.

Soluble..... Alcool.

Lentement soluble..... CHCl³.

1^o Action du réactif Keller-Kiliani $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : coloration} \\ \text{bleue = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant = pas} \\ \text{de } \textit{digitalinum verum}. \end{array} \right.$

2^o Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3^o Fixe la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,050 de produit = 0,0199 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 100 gr, = 97,2 —

d) Digitoxine (obtenue avec la Digitale cultivée des Pyrénées).

Poudre cristallisée blanche.

Insoluble.....	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Lentement soluble.	CHCl ₃ .

1° Action du réactif Keller-Kiliani { zone acétique : coloration
bleue = digitoxine.
zone sulfurique : néant = pas
de *Digitalinum verum*.

2° Ne donne pas de combinaison avec l'alcool amylique = pas de digitonine.

3° Fixe la teinture d'orcanette acétique = toxirésine.

Dosage : 0,40 de produit = 0,0398 de digitaline cristallisée.
Calculé pour 100 gr. = 97,2 —

Des faits consignés dans toutes les analyses des chapitres II, III et IV, et que nous résumons dans un tableau récapitulatif, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les digitalines analysées nous apparaissent comme formées par des mélanges en proportions différentes des trois principes immédiats : Digitoxine, *Digitalinum verum* et Digitonine, accompagnés le plus souvent de corps résinoïdes (mis en évidence par la teinture d'orcanette acétique) et sur la nature chimique desquels on n'est pas encore complètement fixé;

2° Ce qui fait la différence d'activité de ces digitalines, c'est surtout la proportion de digitoxine pure (*Digitoxin. puriss.*) qu'elles renferment; la limite de digitoxine pure va de 0 à 11 p. 100 pour les digitalines non chloroformiques, de 84 à 95 p. 100 pour les digitalines amorphes chloroformiques, et de 95,76 à 99,2 p. 100 pour les digitalines cristallisées chloroformiques et les digitoxines.

Exception faite toutefois pour la digitoxine que nous avait fourni Merck, qui s'était résinifiée en partie, celle-ci nous a donné une proportion pourcentaire de 91,20 de digi-

taline cristallisée. (Arnaud et Adrian¹ avaient déjà attiré l'attention sur ce fait de la facile altérabilité des cristaux sous l'influence combinée de l'air, de la lumière et de l'humidité);

3° La digitaline d'Homolle et Quevenne (type primitif, incomplet soluble, CHCl^3) titre 11 p. 100, celle actuellement employée (complètement soluble, CHCl^3) titre 94 p. 100; il existe un abîme profond entre l'activité de ces deux digitalines;

4° Il y a une différence non moins profonde entre les digitalines allemandes (*Digitalinum germanicum*) et les digitalines cristallisées françaises;

5° Le Codex français mentionne deux digitalines : la digitaline amorphe et la digitaline cristallisée. Ces deux digitalines sont chloroformiques. Mais, contrairement à l'opinion déjà émise par Adrian et Bardet², et fortement ancrée dans l'esprit de certains thérapeutes, nous ne pouvons admettre que ces deux digitalines soient identiques. Qu'elles aient sensiblement une même activité physiologique, c'est possible; mais il ne faut pas parler d'identité quand il s'agit de comparer deux produits qui n'accusent pas la même teneur en principe actif chimiquement défini.

Pour ce qui est des digitoxines, nous trouvons les mêmes limites de variabilité que pour les digitalines cristallisées chloroformiques. C'est donc une preuve convaincante de leur homogénéité.

Nous pouvons donc essayer de résoudre ici ce problème important : La digitaline française et la digitoxine allemande sont-ils des corps différents ou des corps identiques ?

La théorie dualiste fut pendant longtemps en honneur, et

1. Extrait des travaux pharmacologiques de M. Adrian sur les digitalines, 1890-91. Note fournie par l'auteur.

2. *Les nouveaux remèdes*, 1890, n° 5, p. 110. Quelques considérations sur les digitalines pharmaceutiques.

mutuellement les chimistes français et étrangers se sont accusés de se servir de produits impurs dont les effets étaient inconstants, dont la toxicité était dangereuse. Ainsi pour Bardet (16), la digitoxine est un corps complexe, contenant 35 à 55 p. 100 de digitaline cristallisée; il lui refuse le titre de principe défini. Houdas (168), de son côté, affirme que la digitoxine n'est pas un produit de composition constante et définie, mais un mélange de digitaline cristallisée et d'un principe non encore isolé, analogue ou identique à la strophantine, à l'ouabaine ou à la tanghinine, corps possédant une action toxique certainement supérieure à celle de notre digitaline cristallisée.

Pour Huchard (171), les digitoxines sont des substances mal définies. Ce sont des produits très dangereux et inutilement toxiques, dit-il; la digitaline cristallisée française possède une action autrement régulière et sûre.

Tout récemment (*Société de thérapeutique*, séance du 28 novembre 1906), Dufau ne pense pas que la digitoxine cristallisée allemande de Schmiedeberg constitue le même produit que la digitaline cristallisée française; leurs propriétés sont différentes.

C'est ce qui est admis en Allemagne. Il émet l'idée qu'il y aurait lieu d'essayer comparativement l'activité physiologique d'une solution de digitaline cristallisée préparée d'après la formule de M. Petit et celle d'une solution de digitoxine cristallisée des Allemands préparée de la même façon, pour tirer cette conclusion au clair. Pour Fr. Franck (123), la digitoxine est un mélange d'activité variable. Pendant ce temps, à l'étranger, l'opinion contraire a cours. La digitoxine, dit Keller (184), est le seul glycoside de la digitale ayant des propriétés médicinales: elle constitue la plus grande partie de la digitaline de Nativelle qui est une digitoxine impure. En 1894, Masius, de Liège (239), déclare à son tour, à l'Académie de Belgique, que la digitoxine est une substance nettement définie et dont l'action est en tous

points semblable à celle de la digitale ; elle présente, dit-il, une supériorité sur toutes les digitalines du commerce, composition constante, facile administration, grande activité. Solomon (298) prétend de même que de tous les glycosides de la digitale, la digitoxine est le mieux défini, le plus constant dans sa composition et dans ses effets thérapeutiques.

Ainsi, d'un côté, avec Bardet, Houdas, F. Franck, Huchard, la digitaline est parfaite et la digitoxine n'est rien ; de l'autre, avec Keller, Masius, Solomon, la digitoxine est tout, et la digitaline n'est qu'un produit impur.

Au premier abord, il y a un abîme entre des opinions aussi tranchées ; mais en réalité il s'est comblé peu à peu.

Comme pour la digitaléine, le désaccord provient de la pureté différente des produits qui ont été étudiés par les divers auteurs à une époque où les procédés d'extraction n'avaient pas encore dit leur dernier mot de perfectionnement. Aujourd'hui, où de part et d'autre on a obtenu des substances d'une pureté parfaite, la théorie dualiste a vécu.

Pour Ecalle (107), en effet, la digitaline de Nativelle est identique à la digitoxine de Schmiedeberg et de Kiliani.

De même, Lander-Brunton (215), au treizième Congrès de médecine, a prétendu que l'identification de la digitaline cristallisée française et de la digitoxine était aujourd'hui certaine.

Enfin, Pouchet (274) s'exprime ainsi : « L'identité existant entre les digitoxines allemandes et les digitalines chloroformiques françaises ne peut plus actuellement faire de doute. »

C'est la théorie uniciste qui l'emporte. La digitaline cristallisée et la digitoxine ne sont plus qu'un seul et même corps. C'est un glycoside répondant à la formule $C^{34}H^{54}O^{11}$ fixée par Kiliani¹. Et nos essais ne sont-ils pas une confirmation indiscutable de cette opinion ?

1. *Arch. de Pharmazie*, 1899 ; *Ueber Digitoxin und seine Spaltungsproducte*, 446-471.

**Tableau récapitulatif et comparatif de la quantité de Digitaline cristallisée chloroformique
contenue pour % dans les divers produits commerciaux ainsi désignés.**

I. DANS LES DIGITALINES NON CHLOROFORMIQUES.									
D'Homolle et Quevenne, type primitif.	Digitaline non chlorof. 4 ^{er} échantillon. 2 ^e échantillon.		De Walz.		De Wohring.		Digitalinum. germ. 1 ^{er} échantillon. 2 ^e échantillon.		Digitaline française.
41 %	9,2 %	10,4 %	2,96 %	0/0	4,84 %	0/0	2,52 %	14,6 %	Néant.
II. DANS LES DIGITALINES AMORPHES CHLOROFORMIQUES.									
Dans un échantillon de la P. C.		D'Homolle et Quevenne.		Digitaline amorphe chloro- formique (Poulenc),		Digitaline am. chloroformique (Adrian).		Digitalinum pur. amorph. Pharmacop. Belgic. Merck.	
84 %	0/0	94 %	0/0	92 %	0/0	95 %	0/0	89,4 %	0/0
III. DANS LES DIGITALINES CHLOROFORMIQUES CRISTALLISÉES.									
Nativelle.	Adrian.	Duquesnel.	Mialhe- Petit.	Tanret.	Digitoxin Merck.	Digitoxin Kilian.	Digitoxin Schmiede- berg.	Digitoxine de la digitale sauvage (Vosges).	Digitoxine de la digitale sauvage cultivée des Pyrénées.
96 %	98,4 %	95,76 %	99,2 %	96,8 %	91,20 %	98 %	99,2 %	97,4 %	97,2 %
0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

CHAPITRE V.

Essai des semences de la Digitale.

I. Semences (d'origine allemande), 1^{er} échantillon.

Pour ces dosages, nous avons opéré identiquement de la même façon que pour les feuilles.

20 grammes de semences	=	0,006	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,07

II. Semences (d'origine allemande), 2^e échantillon.

20 grammes de semences	=	0,015	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,18

III. Semences de Digitale sauvage (origine française), 1^{er} échantillon.

20 grammes de semences	=	0,002	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,020

IV. Semences de Digitale sauvage (origine française), 2^e échantillon.

20 grammes de semences	=	0,0015	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,018

V. Semences de Digitale cultivée (origine française), 1^{er} échantillon.

50 grammes de semences	=	0,0012	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,0056

VI. Semences de Digitale cultivée (origine française), 2° échantillon.

50 grammes de semences	=	0,0018	de digitaline cristallisée.
100	—	=	0,0088

Ces quelques dosages dans les semences ne nous montrent aucune fixité de principe actif : on peut dire, autant d'échantillons, autant de variations. Il est à remarquer tout de même que les semences de la digitale cultivée ont une teneur en digitaline cristallisée beaucoup plus faible que les semences de la digitale sauvage.

Je rappelle ici que le *digitalinum pur. pulv. germanicum* est essentiellement préparé avec les semences de la digitale. C'est ce qui permettrait d'expliquer la faible teneur en digitaline cristallisée = digitoxin. puriss. de toutes ces digitalines commerciales allemandes dérivées des semences et plus particulièrement du *digitalinum germanicum* (digitaline allemande ordinaire).

CHAPITRE VI.

Essai des feuilles de Digitale sauvage et cultivée des Vosges et des Pyrénées.

Pour tous nos dosages de feuilles (limbe entièrement employé sans résidu aucun, décision du Congrès international de Bruxelles, 1902) et avant de les épuiser par lixiviation, nous les avons préalablement mises à macérer vingt-quatre heures dans de l'alcool à 70°, puis lixiviées plusieurs fois; quand nous avons jugé la lixiviation suffisante, nous avons évaporé tout le liquide au bain-marie jusqu'à un poids de 20 grammes environ et porté au volume de 200 c. c. après addition de 25 c. c. d'une solution au 1/10° d'acétate n. de plomb; le dosage est continué par la méthode d'Ecalte. Pour bien juger de l'influence du temps, nous avons entrepris de faire des dosages de trois mois en trois mois, avec tous les échantillons de feuilles que nous avons eus à notre disposition¹.

Toutes les digitales nous sont parvenues entières et en plein état de floraison, nous en avons effectué la dessiccation nous-même, et après avoir procédé à leur triage, nous les avons minutieusement enfermées dans des boîtes en fer-blanc bien sèches; ces boîtes n'ont été ouvertes par nous qu'au fur et à mesure du besoin, chaque trois mois par conséquent.

1. Toutes les digitales ont été récoltées dans la deuxième quinzaine de juillet.

I. Feuilles de Digitale sauvage (Vosges).

A. Août 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,0118 de digital. crist.	
Soit, après tout calcul.	100 —	= 0,144	—
B. Novembre 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,121	—
Calculé pour.	100 —	= 0,147	—
C. Février 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0122	—
Calculé pour.	100 —	= 0,149	—
D. Mai 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0109	—
Calculé pour.	100 —	= 0,133	—
E. Août 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0107	—
Calculé pour.	100 —	= 0,130	—

II. Feuilles de Digitale cultivée (Vosges).

A. Août 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,099 de digital. crist.	
Calculé pour.	100 —	= 0,121	—
B. Novembre 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,010	—
Calculé pour.	100 —	= 0,120	—
C. Février 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0095	—
Calculé pour.	100 —	= 0,116	—
D. Mai 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,009	—
Calculé pour.	100 —	= 0,110	—
E. Août 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0084	—
Calculé pour.	100 —	= 0,102	—

III. Feuilles de Digitale sauvage (Pyrénées).

A. Août 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,0132 de digital. crist.	
Calculé pour.	100 —	= 0,161	—
B. Novembre 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,0134	—
Calculé pour.	100 —	= 0,163	—
C. Février 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0131	—
Calculé pour.	100 —	= 0,150	—
D. Mai 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0118	—
Calculé pour.	100 —	= 0,144	—
E. Août 1907.	20 gr. de feuilles	= 0,0113	—
Calculé pour.	100 —	= 0,138	—

IV. Feuilles de Digitale cultivée (Pyrénées).

A. Août 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,0116 de digital. crist.	
Calculé pour.	100 —	= 0,141	—
B. Novembre 1906.	20 gr. de feuilles	= 0,0101	—
Calculé pour.	100 —	= 0,123	—

C. Février 1907.....	20 gr. de feuilles	= 0,0098	de digital. crist.
Calculé pour.....	100	—	= 0,119 —
D. Mai 1907.....	20 gr. de feuilles	= 0,0087	—
Calculé pour.....	100	—	= 0,106 —
E. Août 1907.....	20 gr. de feuilles	= 0,0084	—
Calculé pour.....	100	—	= 0,102 —

De ces expériences, il découle que :

1° Les digitales cultivées des Vosges et des Pyrénées renferment moins de principe actif que les digitales sauvages de ces mêmes régions; la différence est en moyenne de $1/5^e$ de principe actif en moins. L'activité de la plante cultivée est inférieure à celle de la plante sauvage d'une même région;

2° La digitale sauvage des Pyrénées accuse une teneur en digitaline cristallisée supérieure à la digitale sauvage des Vosges;

3° Les digitales ne subissent pas de variations jusqu'à six mois après leur récolte (à condition que celle-ci ait été effectuée dans de très bonnes conditions), mais à partir de six mois jusqu'au bout de l'an, elles accusent une diminution de $1/6^e$ à $1/4$ environ de leur principe actif. La digitale n'est donc pas à l'abri de l'action du temps.

Focke¹, dans son essai physiologique des feuilles de digitale conservées dans des conditions à peu près identiques à celles où on les place dans la majorité des pharmacies, c'est-à-dire dans des récipients ne fermant pas hermétiquement, a trouvé que des feuilles dont le pouvoir toxique initial est représenté par 8 perdent peu à peu leur activité, de sorte qu'au bout d'une année le pouvoir toxique est égal à 2, c'est-à-dire le quart du chiffre primitif; donc, l'activité des feuilles de digitale diminuerait de 75 p. 100 en un an. Or, comme la digitale est très fréquemment employée, soit en infusion, soit en macération, deux bonnes préparations tou-

1. *Archiv. der Pharmazie*, 1903, p. 128.

tes deux (pourvu qu'elles soient faites avec des feuilles sensiblement constantes ; mais il n'en est pas toujours ainsi, car on trouve dans beaucoup d'officines des feuilles récoltées depuis très longtemps, ayant dès lors perdu en partie toute leur activité), le médecin, enhardi par des quantités assez fortes de feuilles de digitale qui n'auront produit que des effets peu appréciables, doublera, triplera la dose avec des feuilles d'autre provenance et d'une activité deux ou trois fois plus grande : il en résultera pour son malade un empoisonnement thérapeutique avec la plus grande facilité, dû au digitalisme, c'est-à-dire à l'emploi inconsideré ou mal réglé de la digitale. Le devoir s'impose donc, au pharmacien, de renouveler son approvisionnement tous les ans.

CHAPITRE VII.

Essai des préparations galéniques.

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'influence de la manipulation et de la variabilité d'extraction sur le principe actif de la digitale.

Pour cela, avec chacune des quatre variétés de digitale, nous avons préparé des infusions, des macérations, des teintures, des alcoolatures, des extraits aqueux, des extraits alcooliques, des extraits de suc épurés et des teintures éthérées.

Dans chacune de ces préparations ainsi obtenues nous avons dosé la digitaline cristallisée. Un tableau récapitulatif terminera cet exposé.

I. Infusions.

Tous nos infusés ont été faits dans la proportion de 2 %; durée de l'infusion : demi-heure. Pour les dosages, nous avons opéré sur 500 c. c. d'infusé que, par une douce évaporation, nous avons réduit à 20 grammes.

20 grammes de cet infusé concentré = 10 grammes feuilles sèches.

a) Infusé de Digitale sauvage (Vosges).

Trouvé dans.	40 gr. feuilles infusées	= 0,0014 de digital. cristal.	
— .	1	= 0,00034	—
Calculé pour.	100	= 0,034	—

b) Infusé de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé dans.	40 gr. feuilles infusées	= 0,0011 de digital. cristal.	
— .	1	= 0,00026	—
Calculé pour.	100	= 0,026	—

c) Infusé de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles infusées	= 0,0017	de digital. cristal.
— .	1	—	= 0,0004 —
Calculé pour.	100	—	= 0,040 —

d) Infusé de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles infusées	= 0,0013	de digital. cristal.
— .	1	—	= 0,00030 —
Calculé pour.	100	—	= 0,030 —

II. Macérations.

Macérés à froid de digitale, dans la proportion de 2 ‰, douze heures de temps. Filtrés.

Pour tous nos dosages, nous avons opéré sur 500 c. c. de macérés, réduits par une douce évaporation au bain-marie à 20 grammes.

20 grammes de ces macérés correspondent donc à 10 grammes de feuilles.

a) Macéré de Digitale sauvage (Vosges).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles macérées	= 0,0010	de digital. crist.
— .	1	—	= 0,00024 —
Calculé pour.	100	—	= 0,024 —

b) Macéré de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles macérées	= 0,0008	de digital. crist.
— .	1	—	= 0,00018 —
Calculé pour.	100	—	= 0,018 —

e) Macéré de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles macérées	= 0,0014	de digital. crist.
— .	1	—	= 0,00034 —
Calculé pour.	100	—	= 0,034 —

d) Macéré de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé dans.	10 gr. feuilles macérées	= 0,0009	de digital. crist.
— .	1	—	= 0,00022 —
Calculé pour.	100	—	= 0,022 —

III. Teintures.

Toutes nos teintures ont été faites d'après le Codex, dans la proportion de 1/5 (1 partie de plante pour 5 parties d'alcool à 60°). On

peut donc admettre que 6 parties de teinture correspondent sensiblement à 1 partie de feuilles.

Nous avons opéré pour les dosages sur 120 grammes de teinture. 120 grammes de teinture représentent donc 20 grammes de feuilles sèches. Ces 120 grammes de teinture sont concentrés et réduits par une douce évaporation au bain-marie jusqu'au poids de 20 grammes et analysés d'après le procédé habituel.

a) Teinture de Digitale sauvage (Vosges).

				Digit. crist.
Trouvé dans.	20 gr. feuilles (prov. de 120 gr. de teinture)	=	0,013	
—	1	—	6	= 0,0015
Calculé pour.	100	—	600	= 0,150

b) Teinture de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé dans.	20 gr. feuilles (prov. de 120 gr. de teinture)	=	0,011	
—	1	—	6	= 0,0013
Calculé pour.	100	—	600	= 0,130

c) Teinture de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé dans.	20 gr. feuilles (prov. de 120 gr. de teinture)	=	0,014	
—	1	—	6	= 0,0017
Calculé pour.	100	—	600	= 0,170

d) Teinture de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé dans.	20 gr. feuilles (prov. de 120 gr. de teinture)	=	0,0115	
—	1	—	6	= 0,0014
Calculé pour.	100	—	600	= 0,140

IV. Alcoolatures.

Préparées par macération à parties égales de plantes fraîches et d'alcool à 90°.

9 parties de ces alcoolatures représentent très sensiblement 1 partie de feuilles sèches. En tenant compte de l'eau de végétation de la plante, nous avons, en effet, constaté que la digitale fraîche perd, par la dessiccation, de 80 à 82 % de son poids en moyenne.

Pour tous les dosages, nous avons opéré sur 180 grammes d'alcoolatures évaporées au bain-marie jusqu'au poids de 20 grammes.

a) Alcoolature de Digitale sauvage (Vosges).

				Digit. crist.
Trouvé pour.	180 gr. alcoolature	=	20 gr. feuilles sèches	= 0,006
Calculé pour.	9	—	= 1	= 0,00014
—	900	—	= 100	= 0,014

b) Alcoolature de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé pour.	180 gr. alcoolature =	20 gr. feuilles sèches =	0,0035
Calculé pour.	9 — =	1 — =	0,000084
— .	900 — =	100 — =	0,0084

c) Alcoolature de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé pour.	180 gr. alcoolature =	20 gr. feuilles sèches =	0,007
Calculé pour.	9 — =	1 — =	0,00016
— .	900 — =	100 — =	0,016

d) Alcoolature de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé pour.	180 gr. alcoolature =	20 gr. feuilles sèches =	0,0042
Calculé pour.	9 — =	1 — =	0,00010
— .	900 — =	100 — =	0,010

V. Extraits aqueux.

Préparés d'après le Codex, au moyen d'infusions fractionnées des feuilles sèches. En opérant ainsi, nous avons obtenu pour 100 parties de feuilles traitées 32-33 grammes d'extrait mou ; nous pouvons donc admettre que 1 partie d'extrait mou correspond sensiblement à 3 parties de digitale. Nous avons opéré sur 5 grammes d'extrait.

a) Extrait aqueux de Digitale sauvage (Vosges).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	15 g. f. séc. =	0,0012	Digit. crist.
Calculé pour.	1 — =	3 — =	0,00056	
— .		1 — =	$\frac{0,00056}{3}$	= 0,00018
— .	100 — =	300 feuilles =	0,056	
— .		100 — =	$\frac{0,056}{3}$	= 0,018

b) Extrait aqueux de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	15 g. f. séc. =	0,0009
Calculé pour.	1 — =	3 — =	0,00044
— .		1 — =	$\frac{0,00044}{3}$ = 0,00014
— .	100 — =	300 feuilles =	0,044
— .		100 — =	$\frac{0,044}{8}$ = 0,014

c) Extrait aqueux de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	15 g. f. séc. =	0,0014
Calculé pour.	1 — =	3 — =	0,00068
—		1 feuilles =	$\frac{0,00068}{3} = 0,00022$
—	100 — =	300 — =	0,068
—		300 — =	$\frac{0,068}{3} = 0,022$

d) Extrait aqueux de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	15 g. f. séc. =	0,0011
Calculé pour.	1 — =	3 — =	0,00052
—		1 feuilles =	$\frac{0,00052}{3} = 0,00017$
—	100 — =	300 — =	0,052
—		100 — =	$\frac{0,052}{3} = 0,017$

VI. Extraits alcooliques.

Préparés comme l'indique le Codex, p. 413, par lixiviation, etc., 100 parties de digitale ainsi traitées nous ont fourni en moyenne 39 à 40 grammes d'extrait mou. Nous pouvons donc établir que 1 partie d'extrait alcoolique correspond sensiblement à 2 parties 5 de feuilles de digitale. Pour tous nos dosages, nous avons opéré sur 5 grammes d'extrait.

a) Extrait alcoolique de Digitale sauvage (Vosges).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	12,5 gr. fl ^{es} =	0,0016	Digit. crist.
Calculé pour.	1 — =	2,5 — =	0,00076	
—		1 — =	$\frac{0,00076}{2,5} = 0,0003$	
—	100 — =	250 — =	0,076	
—		100 — =	$\frac{0,076}{2,5} = 0,03$	

b) Extrait alcoolique de Digitale cultivée (Vosges).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	12,5 gr. fl ^{es} =	0,0011
Calculé pour.	1 — =	2,5 — =	0,00052
—		1 — =	$\frac{0,00052}{2,5} = 0,00029$
—	100 — =	250 — =	0,052
—		100 — =	$\frac{0,052}{2,5} = 0,020$

c) Extrait alcoolique de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	12,5 gr. f ^{les} =	0,0015
Calculé pour.	1 — =	2,5 — =	0,00072
—	—	1 — =	$\frac{0,00072}{2,5} = 0,00028$
—	100 — =	250 — =	0,072
—	—	400 — =	$\frac{0,072}{2,5} = 0,028$

d) Extrait alcoolique de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé pour.	5 gr. d'extrait =	12,5 gr. f ^{les} =	0,0012
Calculé pour.	1 — =	2,5 — =	0,00056
—	—	1 — =	$\frac{0,00056}{2,5} = 0,0002$
—	100 — =	250 — =	0,056
—	—	400 — =	$\frac{0,056}{2,5} = 0,02.$

VII. Extraits de sucs épurés.

Pour ce genre d'extraits, nous avons opéré exclusivement avec la digitale des Pyrénées que nous avons à notre disposition en plus grande abondance. L'extrait de suc épuré de digitale est préparé comme l'extrait de laitue (Codex) : plante fraîche incisée, puis fortement exprimée; on fait bouillir dans une bassine le jus retiré de la plante, afin de coaguler l'albumine végétale; on filtre à travers une étamine de laine et l'on évapore en consistance d'extrait mou.

En opérant sur 200 grammes de feuilles de digitale fraîche, nous avons obtenu 10 grammes d'extrait mou, ce qui fait un rendement de 5 % en moyenne. Un gramme d'extrait correspond donc à 20 grammes de plante fraîche.

Pour tous nos dosages, nous avons opéré sur 5 grammes d'extrait ainsi préparé.

a) Extrait de suc épuré de Digitale sauvage (Pyrénées).

					De digit. crist.
Trouvé pour	5 gr. d'ext. =	100 gr. f ^{es} fraîches =	20 gr. f ^{es} sèches =	0,007	
Calculé pour	1 gr. — =	20 gr. — =	4 gr. — =	0,003	
			1 gr. — =	0,0007	
—	100 gr. — =	2000 gr. — =	400 gr. — =	0,30	
			100 gr. — =	0,07	

b) Extrait de suc épuré de Digitale cultivée (Pyrénées).

						De digit.
Trouvé pour	5 gr. d'ext.	=	100 gr. f ^{es} fraîches	=	20 gr. f ^{es} sèches	= 0,0038
Calculé pour	1 gr. —	=	20 gr. —	=	4 gr. —	= 0,0018
					1 gr. —	= 0,0004
—	100 gr. —	=	2000 gr. —	=	400 gr. —	= 0,18
					100 gr. —	= 0,04

VIII. Teintures éthérées.

Ces teintures éthérées préparées au 1 : 5 avec un mélange éthéro-alcoolique du Codex, de densité 0,758 à + 15°, obtenu en mélangeant :

Éther rectifié du commerce D, 0724.....	700 grammes.
Alcool à 90°.....	300 —

6 parties de teinture éthérée représentent sensiblement 1 partie de feuilles sèches.

Pour tous nos dosages, nous avons opéré sur 120 grammes de teinture réduite par évaporation modérée au bain-marie à 20 grammes.

a) Teinture éthérée de Digitale sauvage (Vosges).

						De digitaline.
Trouvé dans.	20 gr. de feuilles	=	120 gr. teint. éthér.	=	0,012	
Calculé pour.	1 —	=	6 —	=	0,0016	
—	100 —	=	600 —	=	0,16	

b) Teinture éthérée de Digitaline cultivée (Vosges).

Trouvé dans.	20 gr. de feuilles	=	120 gr. teint. éthér.	=	0,009
Calculé pour.	1 —	=	6 —	=	0,0010
—	100 —	=	600 —	=	0,10

c) Teinture éthérée de Digitale sauvage (Pyrénées).

Trouvé dans.	20 gr. de feuilles	=	120 gr. teint. éthér.	=	0,0123
Calculé pour.	1 —	=	6 —	=	0,0016
—	100 —	=	600 —	=	0,16

d) Teinture éthérée de Digitale cultivée (Pyrénées).

Trouvé dans.	20 gr. de feuilles	=	120 gr. teint. éthér.	=	0,0105
Calculé pour.	1 —	=	6 —	=	0,0012
—	100 —	=	600 —	=	0,12

Tableau d'équivalence des diverses préparations.

	DIGITALE SAUVAGE DES VOSGES	DIGITALE CULTIVÉE DES VOSGES	DIGITALE SAUVAGE DES PYRÉNÉES	DIGITALE CULTIVÉE DES PYRÉNÉES
1 gr. feuilles..... 100 gr. feuilles.....	0,00147 de digital. 0,447 —	0,00121 de digital. 0,421 —	0,00161 de digital. 0,461 —	0,00144 de digital. 0,444 —
1 gr. feuilles en infusé..... 100 gr. feuilles en infusé.....	0,00034 de digital. 0,034 —	0,00026 de digital. 0,026 —	0,0004 de digital. 0,040 —	0,0003 de digital. 0,030 —
1 gr. feuilles en macéré..... 100 gr. feuilles en macéré.....	0,0002 de digital. 0,024 —	0,0004 de digital. 0,018 —	0,0003 de digital. 0,034 —	0,0002 de digital. 0,022 —
1 gr. feuil. = 9 gr. alcoolature. 100 gr. feuil. = 900 gr. alcoolature.	0,00014 de digital. 0,014 —	0,000084 de digit. 0,0084 —	0,00016 de digital. 0,016 —	0,00010 de digital. 0,010 —
1 gr. feuilles = 6 gr. teinture. 100 gr. feuilles = 600 gr. teinture.	0,0015 de digital. 0,450 —	0,0013 de digital. 0,430 —	0,0017 de digital. 0,470 —	0,0014 de digital. 0,440 —
1 gr. feuilles en extrait aqueux.. 100 gr. feuilles en extrait aqueux..	0,00018 de digital. 0,018 —	0,00014 de digital. 0,014 —	0,00022 de digital. 0,022 —	0,00017 de digital. 0,017 —
1 gr. feuilles en ext. alcoolique. 100 gr. feuilles en ext. alcoolique.	0,0003 de digital. 0,03 —	0,0002 de digital. 0,02 —	0,00028 de digital. 0,028 —	0,0002 de digital. 0,02 —
1 gr. feuilles en ext. de suc épuré. 100 gr. feuilles en ext. de suc épuré.			0,0007 de digital. 0,07 —	0,0004 de digital.. 0,04 —
1 gr. feuilles en teinture éthérée. 100 gr. feuilles en teinture éthérée.	0,0016 de digital. 0,460 —	0,0010 de digital. 0,100 —	0,0016 de digital. 0,460 —	0,0012 de digital. 0,420 —

Si l'on examine avec soin les résultats de nos analyses de ce dernier chapitre, l'on est tout d'abord frappé de la disproportion énorme que certaines de ces préparations accusent, eu égard à la quantité de principe actif de la plante-mère. La teinture alcoolique est une excellente préparation; elle enlève à la plante toute la digitaline. Malgré qu'elle soit le plus souvent disqualifiée et considérée comme infidèle, la teinture éthérée de digitale préparée par nous et d'après le Codex renferme aussi la totalité de la digitaline de la plante. Nous voyons, en effet, que :

100 grammes de feuilles de digitale diverses cèdent respectivement						
au dosage direct.....	147	121	161	141	m ^{grs} de digitaline crist.	
en teintures alcooliques.	150	130	170	140	—	—
en teintures éthérées....	160	100	160	120	—	—

Cette divergence pourrait peut-être s'expliquer par le mode, la durée de la manipulation et la variabilité d'extraction du principe actif qui diffèrent avec chacune de ces préparations.

Pour les dosages directs de feuilles, nous avons employé l'alcool à 70° : macération et lixiviation, durée deux jours ; pour les teintures alcooliques, l'alcool à 60° : macération, durée dix jours ; pour les teintures éthérées, le mélange éthéro-alcoolique du Codex à 0,758 de densité, qui contient 30 p. 100 d'alcool à 90° : macération et lixiviation, durée dix jours. Ce mélange éthéro-alcoolique constitue un excellent dissolvant pour la digitaline. Mais il nous semble que cette différence peut provenir du fait que les échantillons de feuilles employées peuvent contenir une plus ou moins forte quantité de nervures ou de limbe de feuilles, ce qui influe plus ou moins sur la teneur en digitaline. De ces chiffres obtenus par des dosages qui demandent un soin très méticuleux, il se dégage cependant une allure générale qu'il importe surtout de retenir.

Contrairement aussi à l'opinion le plus généralement

admise, mais diversement partagée par certains praticiens qui considèrent la macération plus active que l'infusion, nous trouvons, au contraire, que nos infusions ont solubilisé une proportion un peu plus considérable de digitaline cristallisée que nos macérations. Le principal facteur de cette plus grande solubilisation ne peut être que la chaleur, car dans les infusés ou macérés de digitale, l'eau n'est qu'un très faible agent de dissolution. D'autre part, les infusés, macérés, extraits aqueux, alcooliques, de suc épurés, alcoolatures sont peu riches en principe actif; ces préparations n'enlèvent pas à la plante-mère toute sa digitaline, et au cours de leur obtention sous l'influence de certaines causes le principe actif se trouve en partie détruit.

Ces causes, quelles sont-elles ?

Nous pensons être dans le vrai en supposant que la chaleur prolongée, comme dans la préparation des extraits, modifie profondément le groupement moléculaire des corps.

Il ne faut pas oublier que nous avons affaire ici à des glycosides et que, sous l'influence combinée de la chaleur et de l'eau, et pendant l'évaporation même, il peut y avoir des dissociations, des dédoublements, une oxydation ou une hydratation à la suite de quoi les principes actifs ont plus ou moins perdu leur activité primitive.

Quant à l'alcoolature, il peut se faire que l'action brutale de l'alcool à 90°, mis en contact direct avec l'albumine végétale et les matières albuminoïdes de la plante fraîche, en détermine la coagulation et la précipitation; or, cette coagulation emprisonne toujours dans les mailles du *coagulum* une quantité plus ou moins forte de substance active. D'autre part, les feuilles de digitale fraîche, en raison de la présence d'oxydases, s'altèrent rapidement au contact de l'air et perdent tout ou partie de leurs propriétés par suite du dédoublement des glycosides qu'elles contiennent. Un milieu alcoolique comme celui des alcoolatures ne paralyse pas l'action des oxydases. On voit par là combien il serait

utile de stériliser les plantes fraîches destinées à de telles préparations, et notamment la digitale.

Mais la principale des raisons du peu de richesse en principe médicamenteux des alcoolatures résiderait surtout dans la faible teneur glycosidique de la plante fraîche, ainsi qu'en témoignent trois dosages effectués.

En effet :

I.	100 gr.	feuilles fraîches de Digitale sauvage (Pyr.)	ont donné	0gr018m ^{grs}	digitaline.
II.	100 gr.	— — cultivée (Pyr.)	—	0 011	—
III.	100 gr.	— — cultivée (Pyr.)	—	0 013	—

C'est la démonstration évidente de la différence considérable qui existe entre l'alcoolature et la teinture, celle-ci étant et de beaucoup supérieure à celle-là.

CHAPITRE VIII.

Essai de la Digalène = Digitoxine soluble Cloetta (1904).

La digalène se trouve dans le commerce sous la forme de solution aqueuse additionnée de 5 p. 100 d'alcool et de 25 p. 100 de glycérine.

De réaction neutre, évaporée, cette solution laisse une poudre blanche, amorphe.

Soluble.....	Eau.
Soluble.....	Alcool.
Soluble.....	CHCl ³ .

Sa nature glycosidique peut être mise en évidence par les deux réactions suivantes :

1° L'addition d'une faible quantité de bile desséchée et d'acide sulfurique concentré à la digalène produit une belle coloration rouge vif caractéristique (Pettenkofer).

2° La digalène réduit le ferricyanure de potassium en présence de perchlorure de fer, ce qui se traduit par l'apparition d'une coloration bleue, allant quelquefois jusqu'à la formation du bleu de Prusse, si le glycoside est plus abondant : c'est également une réaction fort sensible.

De tous les réactifs généraux des alcaloïdes par précipitation, la digalène précipite seulement par le réactif de Dragendorff (iodobismuthate de potassium) sous forme de précipité jaune orangé ; ce réactif précipite aussi dans l'eau distillée par exemple, mais la dissociation du sel de bismuth

s'effectuant presque aussitôt, on n'obtient pas du tout le même précipité.

Action du réactif Keller-Kiliani. $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique} = \text{color. bleue} = \text{Di-} \\ \text{gitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : néant} = \text{Pas de} \\ \text{digitalinum verum.} \end{array} \right.$

Ne donne aucune combinaison avec l'alcool amylique. Pas de digi-
tonine.

Ne fixe pas la teinture d'orcanette acétique. Pas de toxirésine.

Pour le dosage, nous avons opéré sur 15 c. c. de solution commerciale.

Trouvé pour 15^{cc} de Digalène .. = 0,002 de digitaline cristallisée,

soit en tout $\frac{0,002 \times 110}{90} \times 2 = 0,0044$ —

100^{cc} de digalène = 0,0293 —

tandis que 100^{cc} de digalène commerciale = 0,030 de prin-
cipe actif.

Notre analyse nous permet d'affirmer que nous avons
affaire avec la digalène à un produit parfaitement pur.

CHAPITRE IX.

Dialysé de la *Digitalis purpurea* Golaz.

Il y a quelques années, en Suisse, de nouvelles préparations rigoureusement dosées ont été présentées au public médical pour la première fois en 1896, sous le nom de dialysés. C'est à Henri Golaz, pharmacien à Vevey (Suisse), que revient tout l'honneur de cette découverte.

Le dialysé de la *Digitalis purpurea* est obtenu avec les feuilles de la plante fraîche, que l'on récolte le plus rapidement possible et dans les meilleures conditions atmosphériques. Sitôt cueillies, on les pile énergiquement, puis on les broie mécaniquement pour en faire une bouillie très homogène, et c'est cette bouillie constituée uniquement par de la digitale fraîche que l'on soumet de suite à la dialyse, qui dure environ quatorze jours. On dialyse d'abord avec de l'eau distillée additionnée d'alcool fortement dilué, on emploie après de l'alcool de plus forte concentration. C'est ainsi qu'à lieu l'extraction. Par ces différents moyens de solution, on épuise intégralement la plante sous le rapport des principes médicamenteux. Finalement, toutes les liqueurs dialysées réunies ensemble constituent une sorte d'extrait fluide dont une partie en poids correspond au même poids de la plante fraîche ou de la drogue employée à l'état frais. (Kunz Krause¹.)

1. *Real. Enzyklopadie der Gesamten Pharmazie* (Dialysata, Bd. 4, p. 355; 1905).

Étude analytique du Dialysé.

Odeur (très agréable), micilleuse.

Saveur excessivement amère (auto-observation).

Liquide de coloration légèrement brune : ce liquide dépose avec le temps ; mais ce dépôt, que nous avons minutieusement examiné, n'est pas de nature glucosidique.

Mousse fortement avec l'eau. Densité à + 15° 0,995.

Le dialysé de la *Digitalis purpurea* offre une réaction acide au tournesol.

- | | | |
|---|---|--|
| — | — | précipite par le tannin. |
| — | — | précipite par l'acétate de plomb ammoniacal. |
| — | — | précipite par le phospho-molybdate d'ammoniaque. |
| — | — | précipite par le réactif de Dragendorff. |
| — | — | précipite par le réactif de Mayer. |
| — | — | précipite par le réactif de Millon. |

Le dialysé réduit fortement le ferricyanure de potassium en présence de perchlorure de fer ; on obtient un précipité bleu de Prusse.

- donne une coloration rouge vif par de la bile desséchée et de l'acide sulfurique.
- ne bleuit pas la teinture de gaïac fraîchement préparée.
- ne donne rien avec la solution aqueuse de gaïacol cristallisé, pas la moindre coloration rouge, pas le moindre précipité de tétragaïaquinone : donc, pas d'oxydase, ou ferment direct.
- bleuit la teinture de gaïac fraîche en présence d'une seule goutte d'H₂O₂ (caractéristique des peroxydases).
- rougit la solution aqueuse de gaïacol cristallisé en présence de H₂O₂ : donc peroxydase ou ferment indirect.

Action du réactif Keller-Kiliani. $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : colorat. bleue = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : colorat. rouge pourpre = digitatin. verum.} \end{array} \right.$

Donne une combinaison cristalline avec l'alcool amylique = digitonine.

Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = matières résineuses.

Quelques centimètres cubes de dialysé, mis dans une cuve à faces parallèles et examinés spectroscopiquement, fournissent un spectre d'absorption à quatre principales bandes

situées dans le rouge, l'orangé, entre le jaune et le vert, et dans le vert. L'addition d'une goutte d' AzH^3 au dialysé a la propriété de dédoubler la bande située dans le rouge en deux autres très voisines; c'est là une propriété caractéristique de la présence de la chlorophylle.

Poids des matières extractives pour 100 ^{cc}	6,60
— — organiques —	5,60
— des cendres	1,00

Dosage de l'acidité totale basée sur la saturation par une solution $\text{N}_{/20}$ de soude avec la phénolphthaléine comme réactif indicateur.

Soit n , le nombre de centimètres cubes de liqueur alcaline employés : $n \times 0,49$ donne l'acidité totale exprimée en So^4H^2 par litre.

En opérant ainsi, nous avons trouvé comme acidité totale 2,45.

*Dosage de la Digitaléine dans le dialysé
de Digitalis purpurea.*

Nous avons été amené à trouver un procédé de dosage de la digitaléine, basé sur la précipitation par le S. acétate de plomb ammoniacal et sa combinaison amylique.

TECHNIQUE DE NOTRE PROCÉDÉ — On prend un poids donné du produit à examiner que l'on fait dissoudre dans une certaine quantité d'eau distillée, ou bien un volume déterminé, s'il s'agit d'un liquide, tels que ceux analysés par nous, comme le dialysé de digitale, l'énergétène de digitale, l'extrait fluide de digitale fraîche stérilisée. On prend par exemple 10 centimètres cubes du liquide à analyser, on porte ce volume à 100 centimètres cubes par addition d'eau distillée; on défèque pour se débarrasser des matières albuminoïdes

par une solution de 20 centimètres cubes d'acétate neutre de plomb au 1/10°. On laisse reposer quelques heures. On filtre et on ajoute au liquide filtré assez d'un mélange de 12 parties de S. acétate de plomb et 1 partie d'ammoniaque en solution alcoolique pour qu'une nouvelle addition ne produise plus de précipité.

La digitaléine se trouve ainsi précipitée sous la forme d'un composé plombique. On lave à l'eau distillée ce précipité plombique, on le met en bouillie et on le décompose à chaud par un courant de H^2S jusqu'à refus. On filtre, et le liquide filtré contient la digitaléine en dissolution.

On introduit alors cette dissolution de digitaléine dans une ampoule à robinet, on y ajoute 5 centimètres cubes d'alcool amylique pur, on agite fortement et à plusieurs reprises pour faciliter la combinaison de la digitaléine avec l'alcool amylique. Au bout de vingt-quatre heures, on décante les deux couches liquides qui se sont formées, on rejette l'inférieure : c'est la solution aqueuse qui a cédé sa digitaléine à l'alcool amylique. (Quelques centimètres cubes de cette solution aqueuse évaporés n'ont pas donné de résidu, ce qui prouve bien que toute la digitaléine est combinée à l'alcool amylique.) Quant à la couche supérieure qui est uniquement constituée par la combinaison amylique, on la recueille soigneusement dans une capsule en Pt, qui, mise à évaporer au bain-marie, au-dessus de la vapeur d'eau, régénère facilement la digitaléine de sa combinaison amylique. L'évaporation finie, on dessèche les cristaux à l'exsiccateur à SO^4H^2 , et on procède à la pesée. On a ainsi le poids de la digitaléine contenue dans les 10 centimètres cubes d'échantillon analysé.

En opérant ainsi,

$$\begin{array}{rcl} 10^{cc} \text{ de dialysé} & = & 0,041 \text{ de digitaléine.} \\ 100^{cc} \quad \quad \quad - & = & 0,41 \quad \quad \quad - \end{array}$$

Dosage de la Digitaline cristallisée dans le dialysé.

Trouvé dans	15 ^{cc}	de dialysé	=	0,0147	de digitaline crist.
Calculé pour	4 ^{cc}	—	=	0,0009	—
—	100 ^{cc}	—	=	0,09	—
tandis que	103 ^{cc}	de dialysé	sont titrés à	0,10	—

Le dialysé de la *Digitalis purpurea* Golaz est une préparation fort active et fort riche sous le rapport des principes glycosidiques et en digitaline cristallisée surtout. Elle contient, en outre des matières minérales, des pigments, de la chlorophylle, une peroxydase et des matières albuminoïdes. Mais la présence concomitante de la chlorophylle et de la peroxydase peuvent considérablement nuire à la bonne conservation de cette préparation. Aussi est-il utile de la conserver à l'abri de l'air et de la lumière.

On prépare aussi un autre dialysé de digitale avec la *Digitalis grandiflora* All., très riche en principe actif et particulièrement en digitoxine. (Golaz, Schwarzenbeck, H. Kunz-Krause¹.)

1. *Réal. Enz. d. Ges. Ph.*, Bd. 4, p. 355; 1905.

CHAPITRE X.

Energétène de Digitale Byla.

Avant d'en aborder l'analyse, nous allons émettre quelques considérations sur les énergétènes.

Dans sa séance du 16 mars 1906, la Société de thérapeutique a discuté une intéressante communication de M. le professeur Perrot sur l'action médicamenteuse des végétaux et de leurs principes actifs. Dans cette communication, il examine l'évolution de la pharmacie galénique sous l'influence des recherches chimiques et physiologiques exécutées sur les drogues d'origine végétale, et conclut en disant que, pour se maintenir, cette branche va être obligée de se transformer. Pour lui, la chose est possible et même déjà en partie réalisée, et les nouvelles méthodes sont susceptibles de fournir des préparations scientifiquement établies et suffisamment comparables à elles-mêmes.

« La dessiccation, dit-il, amène dans le végétal des modifications profondes; l'évaporation de l'eau de constitution, détruisant l'équilibre du suc cellulaire, apporte un trouble intense dans les relations chimiques des produits qui y étaient primitivement en dissolution.

« Les actions oxydantes dues aux enzymes modifient également beaucoup la constitution intime, et Bourquelot, en particulier, a souvent attiré l'attention sur le rôle important de ces substances dans la conservation des drogues. »

Enfin, les méthodes de préparation actuellement en usage ne tiennent pas compte, dans la généralité des cas, des conditions à déterminer pour l'obtention d'un produit intact,

non altéré, par l'emploi des agents intermédiaires : eau, alcool, chaleur, etc.

L'introduction des méthodes d'évaporation dans le vide à basse température fut cependant un progrès très sensible dans la fabrication des extraits pharmaceutiques, mais il est encore bien insuffisant.

La préparation des énergétènes est le résultat de l'évolution actuelle de la pharmacologie et de la thérapeutique. C'est une nouvelle forme de préparation galénique obtenue par Byla.

Les énergétènes sont des sucres de plantes fraîches, inaltérables, qui contiennent la totalité des principes actifs à l'état même où ces principes existent dans le végétal vivant et dont le dosage et l'activité pharmacodynamique ont été, pour chacun d'eux, soigneusement établis par des essais chimiques et physiologiques. Byla n'en a pas donné un mode général de préparation, chaque mode réclamant, au contraire, un *modus operandi* particulier en rapport avec sa nature chimique. « Pour chaque plante, dit-il, il faut déterminer les conditions suivant lesquelles les opérations d'extractions pourront être conduites par des solvants appropriés, afin de ne pas détruire l'équilibre moléculaire des combinaisons complexes qui représentent le véritable principe actif. »

Il faut dans ces extractions faire œuvre de chimiste, mais aussi de biologiste, et se souvenir que l'on a affaire à des êtres vivants facilement altérables par les agents chimiques et spécialement par les agents d'oxydation.

Le suc des plantes fraîches, et plus particulièrement celui de la digitale, est obtenu :

Par l'action des dissolvants neutres appropriés;

A l'abri de l'air;

Sans intervention d'alcool;

Sans le secours de la chaleur;

Avec des plantes collectées sur leurs terrains de prédilection et au moment le plus favorable.

Le suc pur de la plante est titré chimiquement, puis additionné d'une proportion variable déterminée de glycérine légèrement alcoolisée qui en assure la constance du dosage et l'activité physiologique d'un énergétène donné d'une année à l'autre.

Les énergétènes ne sont ni des dialysés, encore moins des teintures; ils ne sauraient davantage être comparés ou confondus avec les extraits « américains », toutes préparations dont la teneur en principes actifs est des plus variables et sont faites avec des plantes récoltées sans choix d'habitat ni d'époque et qui ne sont pas physiologiquement éprouvées.

Un gramme = 1 c. c. d'un énergétène donné est toujours représentatif d'un gramme de plante fraîche et contiendra, d'une année à l'autre, un poids invariable de principes actifs (Byla).

Étude analytique de l'Energétène.

Odeur digitalique très prononcée (de feuille fraîche de digitale froissée entre les doigts).

Saveur excessivement amère, moins que celle du dialysé Golaz.

Liquide de coloration brun foncé. — Ne donnant pas de dépôt.

Mousse abondamment, agité avec de l'eau.

Densité à + 15°, 1000.

L'énergétène de digitale : offre une réaction acide au tournesol.

—	—	précipite par le tannin.
—	—	précipite par l'acétate de plomb ammoniacal.
—	—	précipite par le phospho-molybdate d'ammoniaque.
—	—	précipite par le réactif de Dragendorff.
—	—	précipite par le réactif de Mayer.
—	—	précipite par le réactif de Millon.
—	—	réduit fortement le ferri-cyanure de potassium en présence de Fe^2Cl^6 , on obtient un précipité bleu de Prusse.

L'addition d'un peu de bile desséchée et d'acide sulfurique à une seule goutte d'énergétène produit une coloration rouge vif.

Pour le réactif de Dupouy (solution aqueuse de gaiacol cristallisé à 1 %) et H_2O^2 on obtient, avec quelques gouttes d'énergétène diluées,

une coloration brun rouge très accentuée (caractéristique des peroxydases); on obtient quelquefois un précipité rouge ¹.

Quelques gouttes de teinture de gaïac récente (préalablement essayée par une macération aqueuse de gruau pour voir si elle n'avait pas subi d'auto-oxydation), mélangées à quelques gouttes diluées d'énergétène, donnent immédiatement de l'acide gaïacosonique, doué d'une belle coloration bleue (caractéristique des oxydases).

Avec le réactif de Keller-Kiliani. $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : color. bleuâtre =} \\ \text{digitoxine;} \\ \text{zone sulfurique : color. rouge} \\ \text{pourpre = } \textit{digitalin. verum}; \end{array} \right.$

Donne une combinaison cristalline avec l'alcool amylique = digitonine;

Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique = matières résineuses.

Au spectroscope, nous n'avons pas obtenu avec l'énergétène le spectre d'absorption caractéristique de la chlorophylle.

Poids des matières extractives pour 100 ^{cc} d'énergétène.....	14,00
— — organiques.....	13,00
— des cendres.....	1,00
Dosage de l'acidité totale (par le procédé déjà indiqué).....	2,20

Dosage de la Digitaléine (par notre procédé).

Trouvé pour 10 ^{cc} d'énergétène =	0,028	de digitaléine.
Calculé pour 100 ^{cc} — =	0,28	—

Dosage de la Digitaline crist. dans l'Énergétène de Digitale Byla.

Trouvé pour 15 ^{cc} d'énergétène =	0,0022	de digital. crist.
Calculé pour 1 ^{cc} — =	0,000346	—
— 100 ^{cc} — =	0,0346	—
tandis que 100 ^{cc} — sont titrés à	0,035	—

En somme, l'énergétène de digitale Byla nous apparaît comme une préparation complète. A part la chlorophylle, qui ne s'y trouve pas et dont on doit se débarrasser à dessein, car c'est un corps extrêmement instable, on y trouve tous les principes actifs de la plante à côté des matières albumi-

1. Ce précipité rouge pourpre qui se forme est de la tétragaïaquinone, formée par l'union de quatre molécules de gaïacol suivant la réaction $4(\text{C}^6\text{H}^4.\text{OH}.\text{OCH}^3) + 2\text{O}^2 = (\text{C}^6\text{H}^3 - \text{O} - \text{O} - \text{CH}^3)^4 + 4\text{H}^2\text{O}$, ainsi que l'a montré Bertrand (*Bull. Soc. chim.*, 31, 185; 1904.)

noïdes, dont l'action sur l'organisme doit être prise en très sérieuse considération dans l'interprétation de l'activité médicamenteuse d'une drogue. On y trouve des pigments, des oxydases, directe et indirecte, des sels minéraux, et tout cela, comme l'a dit Carles, à l'état vitalisé, ce qui n'existe pas dans les préparations galéniques quelles qu'elles soient. Chamagne ¹ a recherché dans le suc frais de la digitale la présence des colloïdes par les méthodes de précipitation indiquées par Iscovesco à l'aide du fer colloïdal et de l'arsenic colloïdal. Il résulte de ses recherches que le suc de digitale renferme un ou plusieurs colloïdes de signe négatif et que la partie active de la plante se trouve combinée ou absorbée par ces colloïdes; peut-être est-elle elle-même à l'état colloïdal. Huchard a déjà expérimenté avec beaucoup de succès l'énergétène de digitale qui, par son action sûre et constante, l'emporte de beaucoup sur les autres. C'est également une préparation qui jouira d'une très grande vogue thérapeutique, étant donnée la faveur méritée que le corps médical paraît lui accorder.

1: Chamagne, *Etude sur les colloïdes naturels des plantes médicinales* (extrait des Comptes rendus des séances de la Société de biologie, séance du 23 mars 1907, t. LXII, p. 539).

CHAPITRE XI.

Extrait fluide de Digitale fraîche stérilisée.

A peine avions nous terminé nos recherches, qu'apparaissait une nouvelle forme de préparations galéniques. « Les extraits de plantes fraîches stérilisées » préparés par Boulanger et Dausse (août 1907).

Sorti de leur laboratoire, l'extrait fluide de digitale fraîche stérilisée rentrait aussitôt dans le nôtre aux fins d'analyse.

PRÉPARATION. — Elle est basée sur la donnée précise suivante :

« Nombre de principes immédiats qui existent dans les êtres vivants disparaissent après la mort, et cela souvent en peu de temps, sous l'influence des ferments solubles oxydants et hydratants qu'ils renferment, quels que soient les procédés de conservation employés.

« Si donc on veut isoler ces principes de végétaux vivants par exemple, la première précaution à prendre doit consister à détruire le plus rapidement possible les ferments en question. On y arrivera en découpant ces végétaux vivants et en faisant tomber les morceaux au fur et à mesure dans l'alcool à 95° porté et maintenu à l'ébullition. »

L'extrait fluide de digitale, plante fraîche stérilisée, se prépare comme les extraits fluides américains, après avoir détruit l'oxydase par l'alcool à 95° bouillant. On prépare un extrait fluide correspondant à son poids de plante fraîche au moyen de l'alcool à 60°.

On mélange 100 parties de la drogue convenablement

divisée avec 40 à 70 parties du dissolvant prescrit (alcool à 60°), on laisse en contact pendant trois à quatre heures dans un récipient fermé. La poudre ainsi humectée est passée au crible, introduite dans un percolateur et tassée convenablement. Laissant alors ouvert l'orifice d'écoulement de l'appareil, on verse le liquide extracteur sur la poudre de telle sorte que celle-ci reste constamment recouverte de liquide. Quand la solution commence à s'écouler à la partie inférieure, on ferme l'appareil et on laisse écouler goutte à goutte, en ayant soin de maintenir par addition régulière du dissolvant le niveau du liquide au-dessus de celui de la poudre.

On met en réserve les 75 premières parties du liquide extractif; on recueille, d'autre part, les portions du liquide qui s'écoulent ensuite, en continuant à lixivier jusqu'à épuisement suffisant de la poudre.

Les liqueurs obtenues de seconde part sont réunies puis concentrées dans le vide (au-dessous de 40°) jusqu'à ce que le résidu ne pèse plus que 25 parties. On dissout ce résidu dans les 75 premières parties réservées, on mélange, on laisse déposer et on filtre.

En résumé, on obtient 1,000 grammes d'extract fluide pour 1,000 grammes de plante (avant filtration) et l'on opère par percolation.

Étude analytique de l'Extrait fluide de Digitale stérilisée.

Odeur digitalique, faiblement herbacée.

Saveur excessivement amère.

Liquide de coloration légèrement foncée. — Ne donnant pas de dépôt.

Mousse abondamment, étendu d'eau.

Densité à + 15°, 0,990.

L'extract fluide de digitale stérilisée : offre une réaction acide au tournesol.

—	—	précipite par le tannin.
—	—	précipite par l'acétate de plomb ammoniacal.
—	—	précipite par le phospho-molybdate d'ammoniaque.

L'extrait fluide de digitale stérilisée : précipite par le réactif de Dragendorff.

— — précipite par le réactif de Mayer.

— — précipite par le réactif de Millon.

— — réduit fortement le ferricyanure de potasse en présence de $\text{Fe}^{2+}\text{Cl}^{-}$; on obtient un précipité bleu de Prusse.

Produit une coloration rouge intense par un peu de bile et de H^{+}SO_4 .

Ne donne rien avec la teinture de gaïac, même additionnée de H_2O^2 .

Ne donne rien non plus avec le réactif de Dupouy.

Action du réactif Keller-Kiliani. $\left\{ \begin{array}{l} \text{zone acétique : colorat. bleue fon-} \\ \text{cée = digitoxine.} \\ \text{zone sulfurique : colorat. rouge} \\ \text{pourpre = digitalin. verum.} \end{array} \right.$

Donne une combinaison cristalline avec l'alcool amylique = digitonine.

Fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique : matières résineuses.

Examiné au spectroscope, on observe le spectre d'absorption caractéristique de la chlorophylle.

Dosage des matières extractives pour 100 ^{cc}	6,70
— — organiques.....	5,50
— des cendres.....	1,20
— de l'acidité totale (par le procédé indiqué).....	2,35

Dosage de la Digitaléine (par notre procédé).

Trouvé pour 10^{cc} d'extrait fluide = 0,031 de digitaléine.

Calculé pour 100^{cc} — = 0,31 —

Dosage de la Digitaline cristallisée dans l'extrait fluide de Digitale stérilisée.

Trouvé pour 50^{cc} d'extrait fluide = 0,0842 de digitaline cristallisée.

Calculé pour 1^{cc} — = 0,00042 —

— pour 100^{cc} — = 0,042 —

L'extrait fluide est une préparation tenant, sous le rapport des principes actifs, l'intermédiaire entre le dialysé de digitale et l'énergétène. Totalelement privée d'oxydase (directe et indirecte), elle doit être de meilleure conservation.

Le procédé d'obtention n'expose pas le produit aux alté-

rations causées soit par la chaleur, soit par l'oxygène de l'air. Les principes actifs, de quelque nature qu'ils soient, ne sont pas altérés, et la préparation terminée représente le « *sum-mum* » d'activité de la plante. Nous ne doutons pas que d'ici peu cette préparation galénique rationnelle et complète, encore naissante, n'occupe dans la thérapeutique une place importante. N'est-elle pas tout indiquée, en effet, pour supplanter les vieilles préparations galéniques de digitale, comme les extraits aqueux, hydro-alcooliques, alcoolatures même, qui sont d'une très grande altérabilité et sur la constance desquelles le praticien ne peut jamais compter comme n'offrant pas les garanties d'un dosage suffisamment rigoureux ?

CHAPITRE XII.

Oxydases de la Digitale. — Localisation.

L'étude de l'énergétène nous a amené tout naturellement à nous occuper de l'oxydase de la digitale entrevue par Kossmann¹, Brissemoret et Joanin (55). En exprimant le suc des feuilles fraîches de la digitale, ils ont remarqué qu'il avait la propriété de bleuir la teinture de gaïac, preuve donc que l'on se trouvait en présence d'un ferment oxydant, d'une oxydase proprement dite ou aéroxydase. En examinant un peu plus à fond cette question, nous avons pu la rechercher et la localiser microchimiquement dans des coupes de feuilles fraîches.

Pour cette recherche, nous avons fait usage du réactif de Dupouy (solution aqueuse de gaïacol cristallisé à 1 p. 100 et eau oxygénée) qui convient particulièrement aux recherches microchimiques. Pour bien étudier l'action de ce réactif, il convient d'examiner des coupes de feuilles fraîches montées seulement dans de l'eau distillée. Ces mêmes coupes, traitées par le réactif de Dupouy, prennent une coloration jaune brun. En chauffant légèrement la préparation à 40°, on avive la coloration qui vire au jaune rouge; à cette température cette dernière teinte se montre particulièrement nette, et si la préparation est préalablement chauffée à 100°, l'oxydase se trouvant détruite, la coloration ne se produit plus.

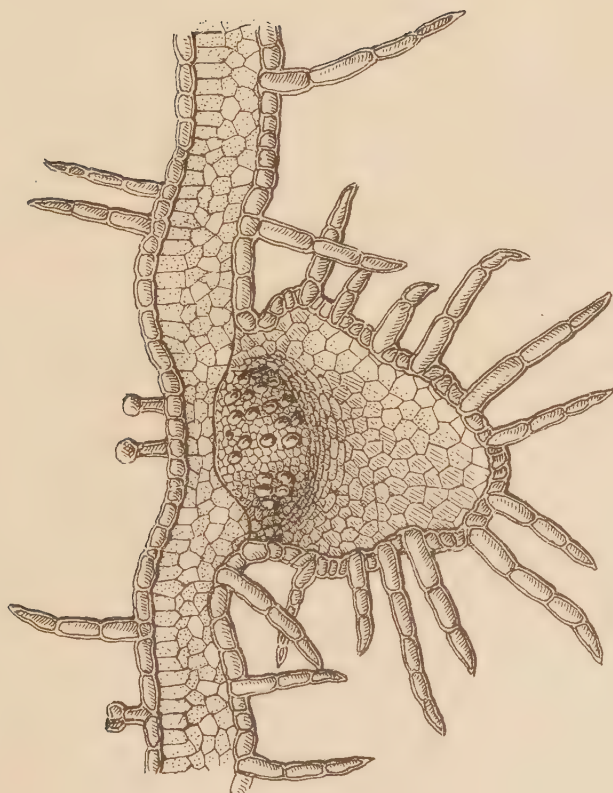
En opérant ainsi, nous avons observé la coloration jaune brun intense, dans les tissus superficiels surtout, c'est-à-dire

1. *Bull. Soc. chimique*, t. XXVII, p. 251.

dans les cellules de l'épiderme supérieur et inférieur avec leurs dépendances, poils glandulaires et poils tecteurs, dans les cellules du parenchyme ligneux et du parenchyme libérien, le péricycle et l'endoderme; seul le parenchyme chlorophyllien, formé du tissu en palissade et du tissu lacuneux, reste intact.

Cette réaction que nous venons de signaler est caractéristique des peroxydases. On peut, en effet, se rendre facilement compte qu'il existe deux ferments dans la digitale. La feuille fraîche, ou plutôt des feuilles coupées, bleuissent rapidement la teinture de gaïac fraîchement préparée; cette coloration ne se produit pas lorsque pendant quelques instants on a maintenu les coupes dans de l'eau distillée bouillante. Le suc frais se colore aussi d'une façon très intense par le gaïac. A la longue cependant, quand la digitale a subi un commencement de dessiccation et que le suc a été exposé à l'air pendant quelque temps, on n'obtient pas de coloration directe par le gaïac. Mais il suffit d'ajouter un peu d'eau oxygénée pour que la coloration bleue apparaisse avec le gaïac. Cette réaction est caractéristique des peroxydases, ou mieux des ferments oxydants indirects, comme a proposé de les appeler M. Bourquelot, c'est-à-dire des ferments qui transportent l'oxygène d'un oxydant sur un corps que l'oxydant employé ne pouvait directement oxyder (H^2O^2 ne colorant par le gaïac). La digitale contient donc deux ferments, direct et indirect : oxydase et peroxydase, celui-ci moins fragile que le premier.

Maintenant que nous avons la certitude de l'existence de deux ferments dans la digitale, nous allons voir l'action de la solution aqueuse de gaïacol cristallisé à 1 p. 100 sur des coupes fraîches. En effet, de nouvelles coupes examinées au microscope et traitées par la solution aqueuse de gaïacol, mais sans H^2O^2 , se colorent de la même façon; la coloration est faiblement rouge à la température ordinaire, elle s'avive vers 40° à 45° et est détruite à 100°. Tous les



Coupe dans une feuille de digitale (nervure médiane).
La partie ombrée représente la localisation des oxydases.

parenchymes renferment l'oxydase directe, le parenchyme chlorophyllien excepté. La localisation de l'oxydase est donc la même que celle de la peroxydase.

Quelques propriétés communes à l'odyxase indirecte et à l'oxydase proprement dite paraissent relier entre eux ces agents d'oxydation¹ : en particulier, la présence d'une assez forte proportion d'alcool à 60° qui n'entrave pas leur action, leur résistance à l'action de la chaleur jusqu'à 65° environ sans subir aucune altération, leur dissociation progressive de 70° à 100° C. ; à 100° C., la plupart des ferments perdent leurs propriétés, tant à cause de leur propre destruction que de l'hydrolyse de leurs éléments constitutants. Ce sont là des faits qui viennent à l'appui de l'hypothèse de Bourquelot, d'après laquelle les aéroxydases seraient un mélange de deux ferments : 1° une sorte d'hydroxydase susceptible au contact de l'air de transformer l'eau en eau oxygénée, ou de donner, avec certains corps, des peroxydes, et 2° une oxydase indirecte décomposant ces derniers avec production d'oxygène actif.

1. Lerat, *Société de biologie*, 1903, et *J. P. C.* (6) 1903, p. 628. Lerat n'a-t-il pas établi que la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect et l'eau oxygénée sur la vanilline est la même que celle qui est provoquée, en présence de l'air, par une oxydase proprement dite? N'a-t-il pas obtenu de la déhydro-divanilline dans les deux cas?

TROISIÈME PARTIE

Détermination de la toxicité de la Digitaline sauvage et de la Digitale cultivée des Vosges et des Pyrénées.

CHAPITRE PREMIER.

Technique opératoire.

Pour les recherches comparatives que nous avons entreprises, nous avons adopté la méthode de Bouchard¹ celle des injections intra-veineuses, qu'il considère comme la plus précise et la plus rigoureuse qu'on puisse employer.

L'animal de choix qui a servi pour toutes nos expériences est le lapin. C'est, en effet, un animal toujours facile à avoir, de maniement commode, de prix peu élevé, et qui surtout présente la merveilleuse propriété d'avoir les veines marginales de la face postérieure du pavillon de l'oreille à la fois très saillantes, très superficielles et reposant sur un plan relativement solide, qui rend ainsi leur pénétration plus facile.

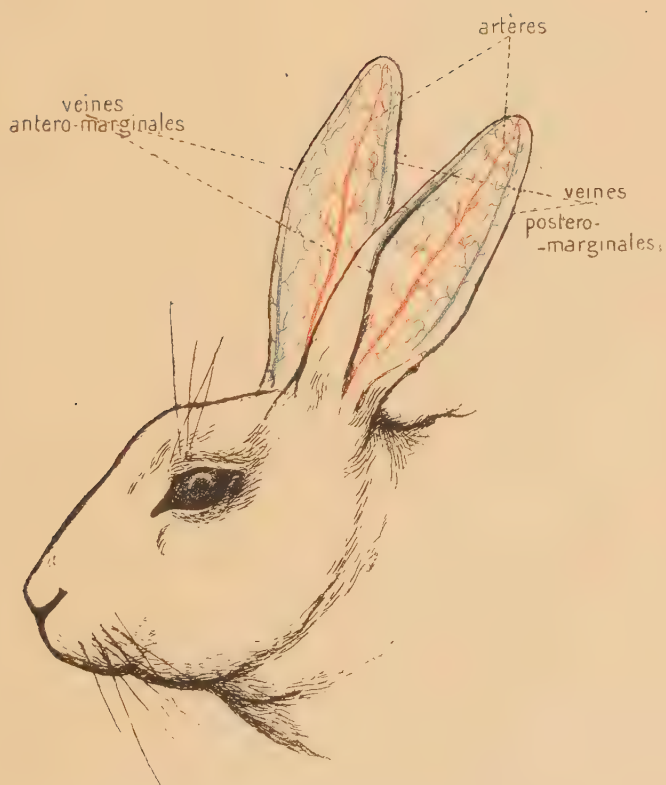
Tout d'abord, le lapin devra être pesé, puis, son poids étant connu, il s'agira de fixer le lapin. On l'étendra sur

1. Bouchard, *Traité de Path. générale*, t. III, p. 231.

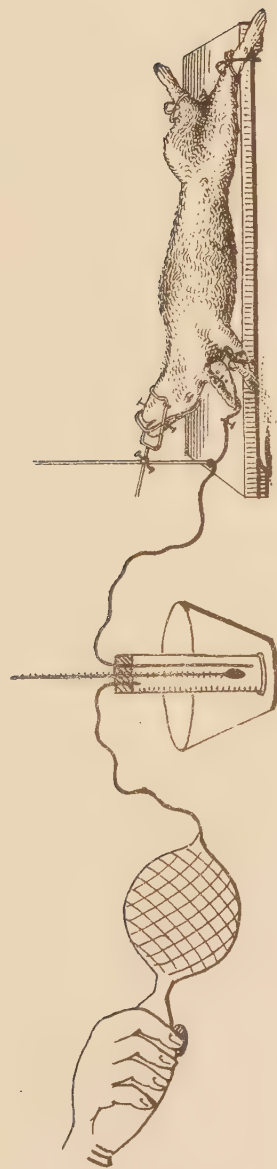
une planche dont les bords seront percés d'une série de trous. Mais, pour des opérations assez difficiles et un peu longues, il est bien préférable de se servir de l'excellent appareil de contention de Czermack, pour lapins et cobayes, qui permet d'immobiliser le sujet d'une façon très complète, et surtout de faire varier à volonté la disposition des différentes parties du corps de l'animal en rapport avec l'opération à exécuter. Un dispositif spécial oblige l'animal à morûre une tige de fer et, à l'aide d'un pas de vis, on immobilise les deux mâchoires supérieure et inférieure, ce qui permet d'obtenir une fixité presque absolue de la tête. Les quatre pattes sont fixées chacune par un nœud coulant, qui retiennent d'autant mieux l'animal qu'il cherche à se débattre davantage.

En un mot, l'appareil de Czermack, qui aujourd'hui se trouve dans tous les laboratoires de physiologie, répond très bien aux conditions requises. En tout cas, quel que soit le genre d'appareil adopté, il s'agit de faire pénétrer une aiguille de Pravaz dans la veine auriculaire postéro-marginale de l'oreille du lapin. Nous avons usé ici d'un artifice qui a admirablement simplifié notre technique opératoire. Pour bien opérer, nous avons épilé l'oreille du lapin par du sulfhydrate de chaux récemment préparé (on fait un lait de chaux fraîchement éteinte, dans laquelle on fait barboter H^2S jusqu'à refus, en agitant pour rendre la masse homogène).

Le sulfhydrate de chaux a sur toutes les productions pileuses, cheveux, poils, etc., une rapidité et une netteté d'action surprenantes. Pour l'emploi, on étend une faible couche de ce dépilatoire sur le champ opératoire (région des veines marginales), on laisse agir une minute environ, après quoi on lave à l'eau tiède en frottant légèrement avec un tampon de coton, et l'on obtient ainsi une région entièrement glabre, complètement dénudée et sans aucune irritation. En comprimant alors la base de l'oreille, on fait



CIRCULATION DANS L'OREILLE DU LAPIN



Appareil contentif pour lapins de Cermack
monté pour expériences.

saillir la veine à volonté, ce qui offre pour l'opérateur et pour l'opéré une très grande sécurité d'action.

D'autre part, l'appareil à injection de sérum artificiel a été un peu modifié par nous. Au lieu d'introduire la solution à injecter dans le flacon, nous lui avons substitué une éprouvette graduée en centimètres cubes, et un bouchon percé de trois trous nous a permis d'introduire un thermomètre pour vérifier la température de la solution à injecter; cette éprouvette elle-même était ensuite mise au bain-marie dans un grand vase rempli d'eau à 37° ou 38° environ.

Quand tout ce dispositif est ainsi agencé, on n'a plus qu'à introduire l'aiguille préalablement remplie de liquide (pour éviter l'injection d'air) à injecter dans la veine postéro-marginale de l'oreille du lapin; on en comprime la base, la veine devient turgescente et l'on n'a plus qu'à introduire l'aiguille le plus adroitement possible. On peut la maintenir fixe par deux petites pinces de Mohr.

Il ne reste plus qu'à pousser l'injection tout doucement. Le fait d'aller très doucement a ici une grande importance, car il y a, au début surtout, une certaine résistance qu'il ne faut pas brusquer si on ne veut pas courir le risque de perforer la veine, et partant rendre l'expérience inutile.

On n'a plus qu'à noter soigneusement, et c'est là le point le plus important, la quantité de liquide injecté, pour provoquer la mort de l'animal en expérience et rapporter la dose toxique au kilogramme d'animal : on obtient alors l'équivalent toxique expérimental. On note également toutes les particularités intéressantes que présente l'animal en expérience, depuis la phase du début jusqu'à l'arrêt complet de la respiration.

Guyon¹ a critiqué le coefficient urotoxique de Bouchard. Il dit : non seulement le lapin meurt par la toxicité de

1. Thèse, Bordeaux, 1897.

l'urine, mais aussi par traumatisme, par coagulation du sang. Or, empêcher la coagulation du sang d'un animal est aujourd'hui chose possible. Delezenne¹ a, en effet, montré qu'on pouvait rendre le sang d'un animal incoagulable par une injection d'extrait de têtes de sangsues (qui doit ses propriétés anticoagulantes sur le sang à un principe nommé hirudine).

Pour un lapin, on injecte au préalable 10 c. c. d'une préparation de cinq têtes de sangsues, et alors la mort n'arrive que par la toxicité de l'urine.

Nous n'avons pas pris cette dernière précaution, étant donné que les préparations digitaliques, au lieu d'avoir un pouvoir coagulant, ont au contraire un pouvoir hémolytique très intense et plus particulièrement la digitonine (Kobert)². La chlorophylle exerce, elle aussi, une action anticoagulante. Ce n'est qu'en se plaçant dans des conditions d'expérience aussi rigoureuse qu'on se trouve en droit de formuler des conclusions véritablement scientifiques et à l'abri de tout reproche.

1. Cours de toxicologie de l'Ecole de pharmacie de Montpellier de M. Fonzer-Diacon, 1899.

2. *R. Enz. d. Ges. Ph.*, Bd. IV, p.399.

CHAPITRE II.

Etude comparative sur la toxicité des préparations galéniques de la Digitale sauvage et de la Digitale cultivée.

Avant de commencer, je tiens à faire remarquer ici que nos expériences n'ont aucune connexité avec celles de Focke¹ (1903), devancé dans cette voie de l'expérimentation physiologique sur les grenouilles, au sujet de la valeur des préparations de digitale, par Frœnkel, Ziegenbein² (1902).

Voici en deux mots le procédé qu'a employé Focke, destiné à mesurer l'activité des feuilles de digitale.

2 grammes de feuilles sont desséchées à une douce température, pulvérisées grossièrement et traitées par 24 grammes d'eau bouillante; on laisse infuser une demi-heure, on filtre et on exprime légèrement de façon à recueillir 20 c. c. de liquide; on a donc ainsi une infusion au 1/10^e; les expériences sont faites d'une part avec ce liquide, d'autre part avec une certaine quantité du liquide réduit par évaporation à un volume moitié moindre et possédant par suite une activité deux fois plus grande. — Au moyen d'une seringue, on injecte un poids déterminé de ces liquides dans les tissus lymphatiques du haut de la cuisse d'une grenouille dont le cœur a été mis à nu. On note le temps au bout duquel le ventricule s'arrête en systole; on connaît

1. *Archiv. der Pharmazie* (die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter, 1903, 128.

2. *Archiv. der Pharmazie* (Wertbestimmung der Digitaliblätter). Hefl. 6, S. 466. These 6, 1902.

le poids p de la grenouille mise en expérience, le poids d du liquide injecté, et on détermine le temps t nécessaire pour l'arrêt du cœur : en appelant V la virulence ou pouvoir toxique, on a évidemment $V = \frac{p}{dt}$.

Pour que les résultats soient comparables, il faut que la dose injectée soit telle que l'arrêt du cœur se produise entre dix et trente-cinq minutes ; on y arrive, du reste, après quelques expériences préliminaires.

Ce procédé ne donne que des résultats approchés et peu probants, et il faut toutefois se rappeler aussi que tous les animaux ne sont pas également sensibles à l'action de la digitale ; il faut tenir compte de certaines idiosyncrasies plus ou moins particulières à chacun d'eux ; et certains même sont totalement réfractaires aux produits digitaliques, tels le rat, la couleuvre, le crapaud, etc. En somme, si le principe de l'expérimentation physiologique est bon, l'application en est difficile, comme l'a prouvé Moschkowitsch (248). Ceci exposé, nous allons maintenant entrer dans la phase expérimentale de nos travaux, en commençant par la toxicité comparée de l'infusion.

I. — INFUSION.
Toutes les infusions ont été faites à 2 o/o, avec des feuilles contusées dans un mortier en fer et finement tamisées (infusé 1/2 heure, filtré).

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Etat des yeux.	Etat de la respiration et de la circulation.	Marche de la température rectale.	Genre de mort.	Dose toxique ou équivalent toxique expérimental rapporté au kilog.
Infusé de digit. sauvage des Pyrénées à 2 o/o, 200 ^{cc} .	1 kilogr. 700	25 Convulsions. 50 Tremblement fibrillaire. 65 Quelques secousses convulsives. 80 Défection.	50 Exophtalmie brusquée. 50 Pupilles énormément dilatées. 120 Réflexe cornéen abol.	60 Respiration stertoreuse. 100 Grande irrégularité et ralentissement progressif de contract. cardiaques.	Initiale..... 39 à 25..... 38,8 à 50..... 38,2 à 100..... 37,4 à 132..... 36,4	Mort avec des convulsions après inject. de 132 ^{cc} .	71 c. c. 7
Infusé de digit. cultivée des Pyrénées à 2 o/o, 200 ^{cc} .	1 kilogr. 650	20 Convulsions. 50 Contractions fibrillaires dans les muscles des cuisses. 140 Quelques convulsions avec cris.	50 Cornée peu sensible. 65 Pupille très dilatée. 140 Cornée insensible. 150 Pupille se rétrécit.	100 Respiration précipitée irrégulière. 148 Axiatie cardiaque.	Initiale..... 38,8 à 25..... 38,7 à 50..... 38,3 à 100..... 37,2 à 128..... 37 à 172..... 36,4	Mort dans le coma après injection de 172 ^{cc} .	104 c. c.
Infusé de digit. sauvage des Vosges à 2 o/o, 200 ^{cc} .	1 kilogr. 600	25 Convuls. et cris. 75 Défection. 115 Fortes contractions. 120 Raideur tétanique.	50 Pupilles dilatées. 100 Pupilles rétrécies. 120 Cornée peu sensible.	100 Respiration irrégulière. 110 Arythmie et ataxie cardiaque.	Initiale..... 38,8 à 25..... 38,8 à 50..... 38,2 à 100..... 37,7 à 128..... 36,5	Mort après quelques secousses fortement convulsives après inject. de 128 ^{cc} .	80 c. c.
Infusé de digit. cultivée des Vosges à 2 o/o, 200 ^{cc} .	1 kilogr. 800	40 Quelques convulsions. 84 Cris et fortes convulsions. 160 Tremblement fibrillaire généralisé.	45 Exophtalmie et mydriase. 128 Myosis. 160 Réflexe cornéen abol.	80 Respirat. bruyante 130 Respirat. halitante, saccadée. 180 Cheyne-Stokes.	Initiale..... 39 à 25..... 38,8 à 50..... 38,4 à 100..... 36,8 à 150..... 36,6 à 210..... 36,3	Mort convulsive après injection de 210 ^{cc} .	116 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

II. — MACÉRATION.

Expériences faites avec des macérés de Digitale (12 heures de temps), préalablement contusées et finement tamisées dans la proportion de 2 o/o.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Etat des yeux.	Etat de la respiration et de la circulation	Marche de la température rectale.	Genre de mort.	Dose toxique ou équivalent expérimental rapporté au kilogramme d'animal.
Macéré (à froid 12 h.) de digit. sauvage des Pyrénées à 2 o/o.	1 kilogr. 900	20 ¹ Quelques cris et convulsions. 60 Fortes convulsions. 72 Défaillance.	25 Pupilles dilatées. 40 Exophtalmie forte. 85 Myosis. 90 Cornée insensible.	50 Respiration saccadée. 80 Cheynes-Stokes. 88 Ralentissement extrême des battements cardiaques	Initiale. 39,1 à 25 38,4 à 50 38,1 à 99 37,2	Mort avec de légères convulsions après injection de 92 ^{re} .	48 c. c.
Macéré (à froid 12 h.) de digit. cultivée des Pyrénées à 2 o/o.	1 kilogr. 650	25 Quelques cris. 40 Convulsions. 62 Tremblement fibrillaire généralisé.	30 Pupilles dilatées. 80 Exophtalmie. 140 Cornée insensible. 120 Myosis intense.	25 Respirat. bruyante. 60 Précipitée. 110 Ataxie cardiaque.	Initiale. 39 à 25 38,8 à 50 37,6 à 100 37,1 à 143 36,5	Mort en opisthotonos après injection de 143 ^{re} .	86 c. c.
Macéré (à froid 12 h.) de digit. sauvage des Vosges à 2 o/o.	1 kilogr. 550	25 Secousses légères et tremblements fibrillaires dans les pattes. 60 Fortes convulsions avec cris nombreux.	20 Pupilles dilatées. 65 Exophtalmie brusque. 100 Cornée insensible.	55 Respiration halitante et saccadée. 80 Arythmie cardiaque.	Initiale. 39 à 25 38,7 à 50 38,4 à 100 36,2 à 104 36,2	Mort dans le coma après injection de 104 ^{re} .	67 c. c.
Macéré (à froid 12 h.) de digit. cultivée des Vosges à 2 o/o.	1 kilogr. 600	Cris et mouvements désordonnés au début, puis calmes. 100 Quelques secousses convulsives. 140 Tremblement fibrillaire généralisé.	25 Pupilles dilatées. 55 Pupilles se rétrécissent. 90 Yeux convulsés en arrière et en haut 140 Cornée insensible.	30 Respiration saccadée. 100 Arythmie et Ataxie cardiaque.	Initiale. 39,2 à 25 39, à 50 38,6 à 100 37,8 à 158 36,2	Mort après de légères convulsions après injection de 158 ^{re} .	98 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

III. — TEINTURE ALCOOLIQUE.

Nous avons opéré avec 40 gr. de teinture, soigneusement évaporée au bain-marie, en consistance d'extrait mou, et raménée ensuite à 200^{cc} par addition d'eau distillée. Nous avons procédé de la sorte, afin d'éviter l'introduction toujours nuisible de l'alcool dans l'organisme de l'animal.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Etat des yeux.	Etat de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Equivalent toxique expérimental rapporté au kilogr. d'animal.
Teinture de digit. sauvage des Pyrénées, 10 ^{cc} évaporés au bain-marie et repris par 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 800	20 ^e Convulsions légères. 75 Défecation et urination. 410 Mouvements convulsifs.	25 Pupilles dilatées. 50 Exophtalmie légère. 86 Myosis. 95 Cornée peu sensible. 110 Insensible.	50 Respiration agitée et saccadée. 90 Respir. de Cheyne-Stokes. 100 Arythmie cardiaque.	Initiale..... 39,2 à 25..... 38,3 à 50..... 35,3 à 100..... 37,4 à 132..... 36,3	Mort dans le coma après injection de 132 ^{cc} .	73 c. c. 3.
Teinture de digit. cultivée des Vosges, 10 ^{cc} évaporés au bain-marie et repris par 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 800	25 Légères convulsions. 100 Tremblement fibrillaire des pattes. 430 Défecation.	50 Pupilles peu dilatées. 90 Myosis. 100 Presque normales.	50 Respirat. un peu agitée. 90 Resp. stertoreuse. 160 Respiration désordonnée avec des temps d'arrêt et que. 470 Arythmie cardiaque.	Initiale..... 38,8 à 25..... 38,7 à 50..... 38,4 à 100..... 37,9 à 150..... 37,4 à 184..... 36,1	Mort dans un spasme de convulsions après injection de 184 ^{cc} .	102 c. c. 2.
Teinture de digit. sauvage des Vosges, 10 ^{cc} évaporés au bain-marie et repris par 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 550	30 Quelques légères convulsions. 90 Spasmes téaniques. 110 Défecation.	40 Pup. très dilatées. 38 Exophtalmie brusque. 100 Myosis. 120 Pupilles normales.	60 Respiration très agitée. 100 Arythmie et ataxie cardiaque.	Initiale..... 38,9 à 25..... 38,8 à 50..... 38 à 100..... 37,4 à 123..... 36	Mort convulsive après injection de 123 ^{cc} .	79 c. c.
Teinture de digit. cultivée des Vosges, 10 ^{cc} évaporés au bain-marie et repris par 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 400	20 Convulsions. 125 Tremblement fibrillaire généralisé. 150 Défecation.	40 Mydriase subite. 98 Yeux convulsés en arrière et en haut. 130 Myosis et cornée insensible.	50 Respiration saccadée irrégulière. 150 Respirat. Cheyne-Stokes. 165 Battements cardiaques à peine perceptibles.	Initiale..... 39,4 à 25..... 39,2 à 50..... 38,7 à 100..... 37,9 à 165..... 36,2 à 172..... 36	Mort avec de légères convulsions après injection de 172 ^{cc} .	121 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

IV. — ALCOOLATURE.

Nous avons opéré avec 20 gr. d'alcoolature, évaporée au bain-marie en consistance molle et rapportée à 20 c. c. par addition d'eau distillée.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Etat des yeux.	Etat de la respiration et de la circulation.	Marche de la température rectale.	Genre de mort.	Equivalent toxique expérimental rapporté au kilogr. d'animal.
Alcoolature de digit. sauvage des Pyrénées, 30 gr. alcoolat. évap. en consistance d'extrait mot., et rapp. à 200 ^{es} par H ₂ O.	2 kilogr.	40 ^e Convulsions un peu fortes. 70 Convulsions avec cris. 80 Secousses tétaniques.	80 Exophtalmie légère et mydriase. 80 Myosis. 85 Abolition du réflexe cornéen.	45 Respiration saccadée et stertoreuse. 75 Arythmie et ataxie cardiaque. 90 Respiration imperceptible.	Initiale. 39,2 à 25 39,1 à 50 35,3 à 92 36,4	Mort dans le coma après injection de 92 ^{es} .	46 c. c.
Alcoolature de digit. cultivée des Pyrénées. »	2 kilogr. 100	25 Légères convuls. 60 Fortes convulsions. 80 Cris très violents avec quelques secousses brèves et répétées.	30 Légère dilatation pupillaire. 75 Exophtalmie brève. 85 Myosis, cornée peu sensible.	50 Resp. très bruyante. 70 Respiration saccadée. 90 Pulsations très peu sensibles.	Initiale. 38,9 à 30 38,6 à 50 33,1 à 98 37,1	Mort en état de raideur tétanique après injection de 98 ^{es} .	46 c. c. 6.
Alcoolature de digit. sauvage des Vosges. »	1 kilogr. 950	30 Petites convuls. 40 Secousses brèves avec fortes convulsions intermittentes. 100 Fortes secousses, défécation.	40 Dilatation pupillaire. 60 Exophtalmie. 85 Yeux convulsés. 100 Myosis. 140 Réflexe cornéen aboli.	40 Respiration halitante. 110 Respiration lente et difficile. 106 Ataxie cardiaque.	Initiale. 38,8 à 30 38,6 à 50 37,8 à 100 36,9 à 147 36,1	Mort avec quelques convulsions après injection de 89 ^{es} .	45 c. c. 6.
Alcoolature de digit. cultivée des Vosges. »	2 kilogr.	20 Convulsions. 35 Fortes convulsions 100 Fortes secousses. 105 Convulsions générales, défécation.	35 Dilatat. des pupilles. 60 Exophtalmie brève. 100 Myosis. 105 Presque punctionnelle et réflexe cornéen aboli.	40 Respiration halitante. 110 Respiration lente et très pénible. 110. Battements du cœur à peine sensibles.	Initiale. 38,8 à 25 38,6 à 50 37,8 à 100 36,9 à 147 36,1	Après quelq. convulsions, mort dans le coma après injection de 117 ^{es} .	58 c. c. 5.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

V. — EXTRAIT AQUEUX.

Nous avons opéré avec 2 grammes d'extrait dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	État des yeux.	État de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Equival. toxique expérimental rapporté au kilo d'animal.
Extrait aqueux de digit. sauvage des Pyrénées. 2 gr. d'extr. mou dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 950	40 ^r Quelques fortes convulsions. 50 Défection et urination abondantes.	20 Exophtalmie brusque. 50 Cornée peu sensible, myosis.	25 Respirat. saccadée. 45 Respirat. haltante. 50 Respiration avec hoquets convulsifs, tachycardie	Initiale..... 39,4 à 25..... 38,1 à 50..... 37,3 à 52..... 37,2	Mort après de violentes convulsions dans le coma avec une injection de 52 ^{cc}	26 c. c. 2
Extrait aqueux de digit. cultivée des Pyrénées. 2 gr. d'extr. mou dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	1 kilogr. 900	25 Convulsions avec cris. 45 Fortes convulsions et tremblements fibrillaires généralisés. 70 Défection.	20 Mydriase. 30 Exophtalmie légère. 55 Myosis. 60 Abolition du réflexe cornéen.	25 Respiration désordonnée et saccadée. 40 Respirat. bruyante. 50 Rythme embryocardique.	Initiale..... 39,2 à 25..... 38,6 à 50..... 37,1 à 75..... 36,2	Mort comateuse après injection de 75 ^{cc} .	38 c. c. 9
Extrait aqueux de digit. sauvage des Vosges. 2 gr. d'extr. mou dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 200	45 Légères convulsions. 40 Conv. un peu plus fortes avec cris et mouvements fibrillaires très accentués dans les muscles du thorax.	20 Pupilles dilatées. 25 Exophtalmie. 50 Cornée insensible, myosis	20 Respiration accélérée. 25 Respirat. Cheyne-Stokes. 45 Tachycardie.	Initiale..... 39,6 à 25..... 39 à 50..... 37,2 à 55..... 36,4	Mort avec quelques convulsions après injection de 55 ^{cc} .	25 c. c.
Extrait aqueux de digit. cultivée des Vosges. 2 gr. d'extr. mou dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 150	30 Légères convulsions. 55 Convulsions et raideur tétanique. 70 Fortes secousses, déjections, tremblement fibrillaire généralisé.	45 Pupilles dilatées. 30 Globes oculaires convulsés en arrière. 45 Exophtal. brusque. 70 Myosis. 75 Insensibilité de la cornée.	20 Respiration stertoreuse. 55 Ataxie cardiaque. 75 Battements à peine perceptibles.	Initiale..... 39,4 à 25..... 39 à 50..... 37,3 à 79..... 36,5	Mort avec secousses convulsives très fortes après injection de 79 ^{cc}	36 c. c. 7

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

VI. — EXTRAIT ALCOOLIQUE.

Nous avons opéré avec 2 grammes d'extract dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Eat des yeux.	État de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Equivalent toxique expérimental rapporté au kilogr. d'animal.
Extrait alcoolique de digit. sauvage des Pyrénées. 2 gr. d'extract dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 150	25' Tremblem. fibrillaire. 50 Fortes secousses convulsives. 55 Défecation et urination.	30 Nystagmus. 45 Myosis. 55 Pupilles presque punctiformes. réflexe cornéen aboli.	25 Respiration saccadée, stertoreuse. 50 Respir. de Cheyne-Stockes. 55 Embryocardie.	Initiale. 39,2 à 30 38,4 à 50 37,3 à 60 36,8	Mort dans le coma après injection de 60 ^{cc} .	27 c. c. 9.
Extrait alcoolique de digit. cultivée des Pyrénées. 2 gr. d'extract dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 200	20 Petites convulsions 50 Cris avec 55 secousses très violentes. 70 Cris répétés, spasme tétanique.	30 Pupilles dilatées. 60 Pupilles rétrécies. 70 Exophtalmie légère 75 Cornée complètement insensible	25 Respiration irrégulière, précipitée. 55 Respiration stertoreuse. 60 Arythmie et ataxie cardiaque.	Initiale. 39,3 à 30 38,8 à 50 37,6 à 81 36,4	Mort avec convulsions après injection de 81 ^{cc} .	36 c. c. 8.
Extrait alcoolique de digit. sauvage des Vosges. 2 gr. d'extract dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 250	23-30 Légères secousses. 45 Cris avec secousses plus fortes, défecation.	20 Pupilles dilatées. 30 Légère exophtalmie. 45 Pupilles rétrécies et cornée peu sensible.	25 Respiration lente, stertoreuse. 40 Respiration très agitée. 45 Tachycardie très prononcée.	Initiale. . . . 39,4 à 25 38,6 à 48 37,2	Mort en état de raideur tétanique après injection de 48 ^{cc} .	21 c. c. 3.
Extrait alcoolique de digit. cultivée des Vosges. 2 gr. d'extract dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 150	20 Légères convuls. 45 Fortes convulsions avec tremblements fibrillaires généralisés. 70 Secousses lentes mais fortes, défecation.	25-30 Dilatation pupillaire. 40 Exophtalmie très brusque. 70 Cornée peu sensible	30 Respiration précipitée irrégulière 65 Ataxie et arythmie cardiaque.	Initiale. 39,2 à 25 38,6 à 50 37 à 79 36,4	Mort av. quelques légères convulsions après injection de 79 ^{cc} .	36 c. c. 7.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

VII. — EXTRAIT DE SUC ÉPURÉ.

Nous avons opéré avec 2 grammes d'extrait dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moleurs.	État des yeux.	État de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Équivalent toxique expérimental rapporté au kilog. d'animal.
Extrait de suc épuré de digit. sauvage des Pyrénées. 2 gr. d'extrait dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 050	20 ^r Légères convulsions, 35 Fortes convulsions, 55 Convulsions très fortes avec cris, 60 Défécation.	20 Exophtalmie brusque et mydriase. 30 Myosis. 55 Cornée insensible.	30 Respiration un peu agitée. 45 Respir. de Cheyne-Stockes. 55 Ataxie et arythmie cardiaque.	Initiale, 39,2 à 25 38,6 à 50 37,1 à 63 36,4	Mort en état de raideur tétanique après injection de 63 ^{cc} .	30 c. c. 7.
Extrait de suc épuré de digit. cultivée des Pyrénées. 2 gr. extrait dissous dans 200 ^{cc} H ₂ O.	2 kilogr. 200	25 Convulsions saccadées, 40 Fortes convulsions, 60 Tremblement fibrillaire généralisé, 65 Défécation.	30 Dilatation pupillaire avec légère exophtalmie. 60 Myosis, cornée insensible.	25 Respiration stertoreuse. 65 Embryocardie.	Initiale, 39,4 à 25 38,5 à 50 37,1 à 75 36,2	Mort avec convulsions après injection de 75 ^{cc} .	34 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

VIII. — DIGITOXINE (d'après Kiliani).

Nous avons opéré avec 0 gr. 40 de Digitoxine dissous dans quelques gouttes d'alcool à 83°; pour mieux aider la solubilité, nous les avons incorporés à 2 gr. d'extraît de chiendent, le tout porté à 200 c. c. par addition d'eau distillée. Grâce à cet artifice la Digitoxine se trouve être intégralement dissoute.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	État des yeux.	État de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Equivalent toxique expérimental rapporté au kilogr.
Digitoxine de la digit. sauvage des Pyrénées, 0,40 digitoxine en solution dans 200 ^{cc} eau distillée additionnée de 2 gr. d'extraît de chiendent.	2 kilogr. 200	45 ⁺ Convulsions avec cris. 30 Tremblement fibrillaire. 70 Fortes convulsions. 80 Raideur tétanique.	25 Exophtalmie avec mydriase très forte. 50 Pupilles se rétrécissent en même temps que la corne dévient insensible.	30 Respiration accélérée. 65 Irrégularité des contractions cardiaques.	Initiale. 39,2 à 25 38,6 à 50 37,4 à 85 36,1	Mort avec des convulsions après l'inject. de 85 ^{cc} .	38 c. c. 6.
Digitoxine de la digit. cultivée des Pyrénées. »	2 kilogr. 350	40 Quelques convulsions avec violentes secousses 60 Convulsions et cris. 70 Défécation.	20 Légère dilatation des pupilles. 45 Exophtalmie brève. 75 Myosis, réflexe cornéen aboli.	35 Respiration stertoreuse. 70 Axié cardiaque. 85 Embryocardie.	Initiale. 39,4 à 25 38,7 à 50 37,2 à 95 36	Mort avec des convulsions après l'inject. de 96 ^{cc} .	40 c. c. 9.
Digitoxine de la digit. sauvage des Vosges. »	2 kilogr. 150	30 Convuls. très fortes. 30 Convulsions avec secousses très violentes. 60 Tremblement fibrillaire des pattes. 70 Raideur et coma.	25 Exophtalmie légère avec dilatation pupillaire. 70 Myosis avec insensibilité de la corne.	50 Respiration très accélérée et irrégulière, cardiaque, axiale très accentuée.	Initiale. 39,4 à 25 38,8 à 50 37 à 75 36,3	Mort dans le coma après quelques secousses convulsives et après l'inject. de 75 ^{cc} .	34 c. c. 8.
Digitoxine de la digit. cultivée des Vosges. »	2 kilogr. 200	25 Légères convuls. 50 Cris et secousses convulsives. 65 Tremblement fibrillaire généralisé. 75 Fortes convulsions.	35 Nyctagmus. 55 Pupille rétrécie. 75 Cornée à peine sensible.	40 Respiration stertoreuse. 60 Arythmie et ataxie très accentuée.	Initiale. 39,2 à 25 38,8 à 50 37,2 à 80 36,1	Mort avec quelques secousses convulsives après l'inject. de 80 ^{cc} .	36 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

Tableau comparatif de l'équivalent toxique expérimental rapporté au kilogr. d'animal.

PRÉPARATIONS	DIGITALE SAUVAGE DES PYRÉNÉES	DIGITALE CULTIVÉE DES PYRÉNÉES	DIGITALE SAUVAGE DES VOSGES	DIGITALE CULTIVÉE DES VOSGES
Infusés à 2 0/0.	71 ^{cc} 7	104 ^{cc}	80 ^{cc}	116 ^{cc}
Macérés à 2 0/0.	48	86	67	98
Teintures. 10 c. c. évaporés en consistance d'extrait mou et repris par 200 c. c. d'eau.	73,3	102,3	79	121
Alcoolatures. 20 gr. évaporés en consistance d'extrait mou et repris par 200 c. c. d'eau distillée.	46	46,6	45,6	58,5
Extraits aqueux. 2 gr. d'extrait dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.	26,2	38,9	25	36,7
Extraits alcooliques. 2 gr. d'extrait dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.	29,9	36,8	21,3	36,7
Extraits de suc épuré. 2 gr. d'extrait dissous dans 200 c. c. d'eau distillée.	30,7	34		
Digitoxines. 0,10 dissous dans 200 gr. d'eau distillée à la faveur des 2 gr. d'extrait de chiendent.	38,6	40,9	34,8	36

Que ressort-il de nos expériences comparatives? Dans toutes, sauf les expériences ayant trait aux diverses alcoولاتures qui, de part et d'autre, nous ont donné le même coefficient toxique, nous remarquons une hypertoxicité notable avec les plantes sauvages; le coefficient toxique est bien moins élevé dans ces dernières que dans les cultivées, en un mot, il faut une quantité beaucoup moindre d'une préparation faite avec la digitale sauvage pour arriver à tuer 1 kilogramme d'animal qu'il n'en faudrait avec la digitale cultivée (en opérant de la même façon et dans des conditions absolument identiques).

Quant aux digitoxines, qu'elles soient préparées avec des plantes sauvages ou avec des plantes cultivées, elles présentent exactement le même coefficient toxique.

A l'inverse de nos résultats analytiques, nous trouvons ici que les macérés sont plus énergiquement toxiques que les infusés de digitale, ce qui est très probablement dû aux matières albuminoïdes. Les albumines végétales doivent surtout attirer notre attention, soit parce qu'elles sont susceptibles de représenter des substances actives, soit parce qu'elles peuvent faciliter leur absorption¹. Le suc de la fausse orange, dépouillé de ses albuminoïdes, est peu actif; son albumine isolée l'est peu aussi; mais si l'on injecte les deux substances l'une après l'autre, l'activité primitive du suc est rétablie.

L'action sur l'organisme de ces albuminoïdes que renferment les plantes doit donc être prise en très sérieuse considération dans l'interprétation de l'activité médicamenteuse d'une drogue, Or, la chaleur modifie profondément toutes ces matières; elle les coagule et peut même, en présence de l'eau, provoquer des dédoublements, des hydratations, des oxyda-

1. Les extraits dits avec féculé de Stork, qui étaient préparés avec les sucres naturels des plantes, de façon à conserver la totalité de leur albumine soluble et non coagulée, devaient très probablement leur suractivité à tous ces albuminoïdes restés à l'état de nature.

tions, etc. Il n'en faut pas dire davantage pour expliquer cette hypotoxicité des infusés de digitale sur les macérés.

Il existe un parallélisme d'action assez net entre les digitales sauvages des Vosges et des Pyrénées ; quant aux digitales cultivées, le parallélisme est non moins évident.

Nous étudions maintenant deux préparations nouvellement introduites en thérapeutique : l'énergétène de digitale Byla et la digalène, préparées toutes deux avec les feuilles fraîches de la *digitalis purpurea*, et forcément nous devons arriver à des résultats différents de ceux obtenus par l'expérimentation de feuilles sèches ; c'est ce qui nous a permis de faire quelques observations plus intéressantes dont nous avons tiré le meilleur profit possible.

I. — ÉNERGÉTÈNE DE DIGITALE BYLA.

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	Etat des yeux.	Etat de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Equivalent toxique expérimental rapporté au kilogramme d'animal.
I 45 ^{re} d'énergétène (Byla) 200 ^{re} dilués dans d'eau distillée (Q. S. pour 200 ^{re}) de digitaline cristallisée.	1 kilogr. 200	20 ^e Légères convulsions. 35 Convulsions avec cris. 40 Urines abondantes. 55 Urines abondantes, albumineuses.	25 Exophtalmie très prononcée avec dilatation pupillaire. 50 Myosis. 60 Réflexe cornéen aboli.	30 Respiration agitée. 55 Ataxis et arythmie cardiaque.	Initiale. 39,2 à 25 38,4 à 50 37,6 à 63 36,1	Mort avec des convulsions peu marquées après inject. de 63 ^{re} .	52 c. c. 5.
II 45 ^{re} d'énergétène (Byla) dilués dans Q. S. d'eau dist. pour 200 ^{re} = 0,01375 de digitaline.	1 kilogr. 800	30 Convulsions avec cris. 45 Urines abondantes. 60 Urines abondantes. 75 Urines abondantes, albumineuses.	25 Dilatation pupillaire. 35 Exophtalmie légère. Pas de myosis, réflexe cornéen presque aboli.	30 Respiration agitée, stertoreuse. 70 Très lente et entrecoupée. Cheyne-Stockes. 75 Battements embryocardiques.	Initiale. 39,3 à 25 38,5 à 50 37,8 à 81 36,2	Mort avec de petites convulsions après injection de 84 ^{re} .	45 c. c.

A l'autopsie : cœur en diastole.

4. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

Cette particularité de l'énergétène d'émettre des urines abondantes, relativement aux autres préparations qui n'ont pas ou n'ont occasionné que de faibles émissions, nous a suggéré l'idée d'y rechercher les principes actifs. La recherche de la digitaline a été pour beaucoup la pierre d'achoppement, car on l'a recherchée à maintes reprises, mais toujours avec des résultats négatifs. Brandt et Dragendorff¹, ne l'ont retrouvée que deux fois dans les urines d'un chat. Or, par la dialyse, le pharmacien H. Golaz, de Vevey, a préparé des produits qui renferment la totalité des principes actifs. C'est donc à la dialyse que nous avons eu recours pour séparer les principes actifs glycosidiques que contenaient les urines des deux lapins intoxiqués par l'énergétène de digitale. La rapidité de l'osmose étant proportionnelle à la surface de la membrane du dialyseur, nous avons cru bon d'augmenter la surface, en façonnant du papier parchemin en forme de filtre à plis et placé dans un entonnoir entièrement immergé dans l'eau distillée du vase extérieur. Après avoir introduit dans le filtre l'urine à dialyser, la dialyse a lieu; l'eau chargée des corps dialysés, plus dense, va au fond par la douille de l'entonnoir et est remplacée par de l'eau nouvelle arrivant au contact du parchemin en passant par-dessus le bord supérieur de l'entonnoir.

Au bout de vingt-quatre heures, la dialyse est suspendue.

Le dialysé est mis à évaporer au bain-marie jusqu'à siccité. On traite ce résidu par de l'alcool à 85°, qui est le meilleur dissolvant des glycosides de la digitale, tandis que dans les mêmes conditions les matières minérales restent insolubles. La solution alcoolique filtrée et évaporée laisse un résidu, dont une partie dissoute dans un peu d'eau et agitée avec de l'alcool amylique donne un précipité blanc caractéristique de la présence de la digitonine.

Une autre partie dissoute, dans le réactif de Keller-Kiliani,

1. A. Chapuis (*Précis de toxicologie*), p. 730.

a donné une coloration bleue dans la zone acétique ferrique caractéristique de la digitoxine, et une coloration rouge pourpre dans la zone sulfurique ferrique caractéristique de la présence du *digitalinum verum*.

Or, ces trois principes, digitonine, digitoxine, *digitalinum verum*, rentrent dans la composition de l'énergétène. Dans les conditions de notre expérience, ils sont donc éliminés en nature par les urines; ils n'ont donc pas subi de métamorphoses dans l'organisme, ces urines n'ont pas réduit la liqueur de Fehling.

Mais l'expérimentation physiologique devait venir confirmer notre essai chimique; la digitale, poison neuro-musculaire, agit sur la fibre cardiaque et finit par la paralyser. Le résidu glycosidique, mis de côté dans ce but là, est dissous dans un peu d'eau distillée et, avec une petite seringue de Pravaz, injecté dans la cuisse d'une grenouille; en mettant aussitôt à nu le cœur de l'animal, nous observons bientôt après l'injection un ralentissement considérable des battements et une irrégularité très marquée dans leur rythme (arythmie cardiaque ou ataxie cardiaque), de la tétanisation du ventricule, des trémulations fibrillaires et la mort.

II. — DIGALÈNE (Digitoxine soluble Cloëtta).

Nature de la préparation.	Poids du lapin.	Phénomènes moteurs.	État des yeux.	État de la respiration et de la circulation.	Marche de la température.	Genre de mort.	Équivalent toxique expérimental rapporté au kilogr. d'animal.
I 45 ^{cc} de digalène dissous dans Q. S. d'eau distil. pour 200 ^{cc} — 0,0435 de digitoxine.	1 kilogr. 500	20 ¹ Quelques convulsions. 35 Secousses fortes. 40 Défecation, urination abondante, avec albumine.	45 Mydriase. 25 Exophtalmie légère. 50 Myosis et cornée peu sensible.	30 Respiration irrégulière, saccadée. 35 Respirat. Cheyne-Stokes. 45 Arythmie et ataxie cardiaque.	Initiale. 39,4 à 25 38,4 à 50 36,8 à 55 36,4	Mort avec convulsions après injection de 55 ^{cc} .	35 c. c. 3.
II 45 ^{cc} de digalène dissous dans Q. S. d'eau distil. pour 200 ^{cc} — 0,0435 de digitoxine.	1 kilogr. 550	15 Légères convulsions. 25 Tremblement fibrillaire. 30 Urination. 40 Urines abondantes avec albumine. 60 Convulsions avec fortes secousses.	20 Exophtalmie légère avec mydriase. 50-55 Myosis, pupille devient punctiforme et cornée complètement insensible.	30 Respiration stertoreuse. 35 Irrégulière. 50-60 Arythmie et embryocardie.	Initiale. 39,4 à 25 38,3 à 50 36,5 à 65 36,2	Mort avec convulsions après injection de 65 ^{cc} .	41 c. c. 9.

A l'autopsie : cœur en diastole.

1. Ces chiffres indiquent le nombre de centimètres cubes injectés.

Les urines ayant été abondantes par l'injection de la digalène, nous avons essayé également d'y caractériser le principe actif, c'est-à-dire la digitoxine soluble.

Nous avons adopté la même technique opératoire que pour l'énergétène.

Les urines des deux lapins, collectées, sont mises à dialyser. Au bout de vingt-quatre heures, la dialyse est suspendue. Le dialysé, évaporé au bain-marie jusqu'à siccité, nous laisse un résidu que nous traitons par de l'alcool à 85°. Nous filtrons la solution alcoolique, nous l'évaporons et la reprenons par un peu d'eau distillée : nous obtenons ainsi une solution aqueuse de digitoxine qui va nous permettre de faire les essais suivants :

Quelques gouttes de cette solution traitées par le réactif de Keller-Kiliani nous donnent dans la zone acétique ferrique une coloration bleue indigo = caractéristique de la présence de la digitoxine ; la zone sulfurique ne donne rien.

Par le réactif de Lafon (acide sulfurique alcoolisé et trace de perchlorure de fer), nous avons obtenu une coloration bleu verdâtre = caractéristique également de la digitoxine.

L'expérimentation physiologique nous a donné également une réaction très positive. En effet, quelques gouttes de la solution injectées dans la cuisse d'une grenouille, et le cœur mis aussitôt à nu, nous avons observé bientôt de l'arythmie très prononcée, de l'ataxie cardiaque, de la tétanisation ventriculaire et l'arrêt définitif précédé de quelques trémulations fibrillaires ; ce sont bien là les phénomènes que l'on constate par l'intoxication digitale.

Toutes nos expériences relatives à la toxicité comparée de la digitale sauvage et de la digitale cultivée étant terminées, nous pouvons essayer d'esquisser un tableau d'ensemble des divers symptômes de l'intoxication digitale, qui n'est autre chose, en définitive, que le *summum* de l'action pharmacodynamique. Nous remarquons une grande analogie

dans toutes ces intoxications que nous pouvons schématiser en trois phases bien distinctes :

- | | | |
|-------------------------|---|---|
| 1 ^{re} phase.. | { | Mydriase. |
| | | Exophtalmie. |
| 2 ^{me} phase.. | { | Myosis. |
| | | Somnolence. |
| | | Défécation (urination abondante) avec |
| 3 ^{me} phase . | { | Pupilles punctiformes. |
| | | Convulsions, cris. |
| | | Coma et mort avec hypothermie de 3° C. environ. |

Qu'il s'agisse de préparations de digitale sauvage ou de digitale cultivée, la symptomatologie reste la même; elle n'est fonction que d'une plus grande quantité avec la digitale cultivée; c'est dire que cette dernière a un coefficient toxique plus élevé que la digitale sauvage; elle est donc moins active. L'énergétène et la digalène offrent un même tableau, mais avec cette particularité en plus, de faire émettre des urines abondantes. Cette diurèse a été mise à profit par nous pour caractériser le toxique dans l'urine.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les conclusions suivantes résument notre travail :

I. — L'activité des feuilles de la digitale fraîche serait due, d'après Cloëtta, à la présence d'un nouveau glycoside soluble dans l'eau, la digalène ou digitoxine soluble, qu'il identifierait à la digitaline cristallisée chloroformique. Mais la digitoxine soluble Cloëtta demande à être étudiée plus complètement au point de vue chimique. Son hydrolyse n'a pas été faite; on ne peut connaître encore ses produits de dédoublement ni par conséquent sa véritable constitution chimique.

II. — Kiliani admet que la digitale doit son activité (*verdankt ihre Wirksamkeit*) aux glycosides suivants :

{	Digitonine	} solubles dans l'eau.
	Digitaléine	
	<i>Digitalinum verum.</i>	
	Digitoxine.	
	Digitophylline.	

De tous ces principes, le *digitalinum verum*, la digitonine et la digitoxine sont bien connus au point de vue chimique et parfaitement définis; quant à la digitophylline et à la digitaléine, leur étude chimique est encore à faire.

III. — Les produits analysés par nous sous le nom général de digitalines nous apparaissent constitués par des mélanges

en proportions différentes des trois principes immédiats : digitoxine, *digitalinum verum* et digitonine, accompagnés le plus souvent de corps résinoïdes.

IV. — La différence d'activité de ces digitalines tient surtout à la proportion de digitoxine pure (*digitoxin, puriss.*) qu'elles renferment. La limite de variabilité va de 0 à 11 p. 100 pour ce qui est des digitalines non chloroformiques; de 84 à 95 p. 100 pour les digitalines amorphes chloroformiques; de 95,76 à 99,20 p. 100 pour les digitalines cristallisées chloroformiques et les digitoxines.

V. — Les deux digitalines du Codex français, l'amorphe et la cristallisée, ne sont pas identiques; l'amorphe offre une variabilité plus grande de principe fixe, comparativement à la cristallisée qui présente une constance plus absolue.

VI. — Les digitalines cristallisées sont identiques aux digitoxines.

VII. — Les dosages de feuilles nous montrent que les digitales cultivées des Vosges et des Pyrénées renferment un cinquième environ en moins de principe actif que les digitales sauvages.

VIII. — Les feuilles, aussi bien sauvages que cultivées, ne subissent aucune variation sensible de principe fixe jusqu'à six mois environ après leur récolte, mais depuis six mois jusqu'au bout de l'année elles perdent du sixième au quart de leur poids en digitaline cristallisée.

IX. — Le mode d'extraction, la manipulation modifient puissamment l'activité pharmacodynamique des préparations galéniques. La teinture alcoolique, la teinture éthérée sont des préparations de choix contenant tout le principe actif de la plante mère; tandis que les infusés, macérés, alcoolatu-

res, extraits aqueux, alcooliques, sucs épurés, n'en contiennent qu'une bien minime quantité.

X. — La Digalène est un produit pur et constant.

XI. — Le Dialysé Golaz, l'Energétène Byla, l'Extrait-fluide Dausse à base de digitale fraîche constituent aussi de vraies formes de choix, offrant au praticien une entière sécurité dans leur emploi et toutes les garanties d'un dosage suffisamment rigoureux d'une année à l'autre sans altération aucune.

XII. — La digitale fraîche contient deux ferments : oxydase et peroxydase. La digitale sèche ne contient que la peroxydase, et de plus cette peroxydase se trouve dans toutes les préparations n'ayant pas subi l'action de la chaleur, comme les macérés, les alcoolatures, etc.

XIII. — L'étude expérimentale de toxicité comparée vient corroborer nos résultats analytiques. Dans toutes nos préparations galéniques, dans toutes nos expériences, la digitale cultivée se montre franchement hypotoxique; son équivalent toxique expérimental est plus élevé que celui de la digitale sauvage, c'est-à-dire qu'il faut une quantité beaucoup moindre de cette dernière pour arriver à tuer un kilogramme d'animal qu'il n'en faudrait avec la digitale cultivée.

XIV. — Il existe un parallélisme pharmacodynamique assez net entre les digitales sauvages des Vosges et des Pyrénées. Quant aux digitales cultivées, le parallélisme est non moins évident. Quelle que soit la préparation, le mécanisme de l'intoxication présente sensiblement la même symptomatologie; seuls l'énergétène et la digalène ont occasionné une diurèse abondante, mise à profit par nous pour rechercher le toxique dans les urines par la voie de la dialyse.

BIBLIOGRAPHIE DE LA DIGITALE

ABRÉVIATIONS ADOPTÉES DANS LES INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

<i>C. R.</i>	<i>Comptes rendus de l'Académie des sciences.</i>
<i>Arch. d. Ph.</i>	<i>Archives der Pharmazie.</i>
<i>Arch. d. Ph. u. Pharm.</i>	<i>Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.</i>
<i>B. d. c. G.</i>	<i>Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.</i>
<i>B. d. p. G.</i>	<i>Berichte der pharmaceutischen Gesellschaft.</i>
<i>Ř. Enz. d. G. Ph.</i>	<i>Reul-Enzyklopädie der Gesamten Pharmazie.</i>
<i>J. P. C.</i>	<i>Journal de Pharmacie et de Chimie.</i>
<i>U. P.</i>	<i>Union pharmaceutique.</i>

A

- (1) ACKERMANN (C. T.), *Ueber die Wirkungen der Digitalis* (Somm. Klin., Leipzig, 1872, n° 48; Inn. Med., n° 18, 389-410).
- (2) ADRIAN et BARDET, *Quelques considérations dans les Digitalines pharmaceutiques* (Les Nouv. Remèdes, 1890, p. 110; rapp. Rép. de Pharm., 1890, p. 163, et J. P. C., 5^e série, XXI, 1890, p. 562).
- (3) ADRIAN, *Note sur la Digitaline cristallisée française et la Digitoxine des Allemands* (J. P. C., 6^e série, V, 1897, p. 212).
- (4) — *Digitaline et nouvelle Digitoxine de Kiliani* (Nouv. Remèdes, 1897, p. 76).
- (5) — *Digitaline et Digitoxine* (J. Nouv. Remèdes, 8 juin 1897).

- (6) ADRIAN et TRILLET, *Sur la matière colorante de la Digitale* (C. R. Ac., nov. 1898).
- (7) ALLEN, *Frésenius, Zeit für, Anal., chem.*, XXI, p. 152.
- (8) ANDRAL, *Expériences sur les effets thérapeutiques, le mode d'administration et le dosage de la Digitaline* (Bull. de Thérap., XLII, p. 426).
- (9) ARNAUD, *Recherches sur la Digitaline cristallisée* (Ac. d. Sc., 109-679, 682, 1889; Rapp. J. P. C., 5^e série, 1889, XX, p. 154).
— *Recherches sur la Digitaline et la Tanghinine* (C. R., CIX, 701, 1889; rapp. J. P. C., 5^e série, 1889, XX, p. 514).
- (10) ARNOZAN, *Précis de thérapeutique*, II, 1903.
- (11) AVANZINO, *Arch. Med. degli Osped.* (Civ. di Genova, n^o 2, 1905).

B

- (12) BAART DE LA FAILLE (J.), *De Digitali purpurea e de Digitalino in specie*; in-8^o, Groningæ, 1849.
- (13) BACCHARINI, *Recherches expérimentales sur la pression cardio-vasculaire, le pouls et la diurèse chez les sujets traités par la Digitalène Cloetta* (Bull. de la Soc. de chirurgie de Modène; Wochenschr., 1904-1905).
- (14) BAILLON, *Histoire des plantes*, 1225.
— *Arch. de Physiologie*, 1872, p. 525.
- (15) BARDET, *Activité comparée des principes actifs de la Digitale* (Bull. et Mém. Soc. de Thérap., Paris, 1889, 253-264).
- (16) — *Des principes actifs de la Digitale et de leurs prescriptions* (Nouv. Remèdes, Paris, 1890, 303-329).
— *Activité de la Digitaline amorphe du Codex* (U. P., 1890, p. 20).
— *La Digitaline chloroformique* (Un. P., 1890, p. 171).
— *Formulaire des Nouv. Remèdes de 1889 à 1895*.
— *Formulaire des Nouv. Remèdes*, 16^e édit, 1906, p. 252.
- (17) BARR (A. D.), *Digitalis in hemorrhage an fever* (Memphis, J. N. Sc., 1890-91, u. 271).
- (18) BARRAL (E.), *Précis d'analyse chimique quantitative*, 1906, p. 840.

- (19) BATTISTINI (F.), *La Digitaline del commercio con osservazioni cliniche sulla digitoxina Merck* (Polielin. Roma, 1897, iv. sez. med. 23 : 72).
- (20) BAYET (A.), *Action de la Digitaline amorphe sur la circulation cardio-pulmonaire* (J. de Méd., Chir. et Pharm., Bruxelles, 1891, XCII, 8, 14).
- (21) BAZLEN (M.), *Ueber die Abbauprodukte des Digitaligenins* (Erlangen), in-8°. München, 1894.
- (22) BEAU, *Considérations générales sur les maladies du cœur* (Archiv. de Médecine, 1853, pp. 15 et 159).
- (23) BEATES (H.), *The use of Digitalin with reference to dose* (J. Ann. M. Ass. Chicago, 1897, XXXVIII, 1209-1211).
 — *The continuous use of digitalin, in the vasomotor and cardiac lesions of senility* (Ibid., 1898, XXXI, 761-763).
 — *A contribution to the clinical study of digitine* (Tr. M. Soc. Penn. Phila., 1896, XXVII, 259-262).
- (24) BECKER (G.-A.), *Études botaniques, chimiques et toxicologiques sur la Digitale pourprée*; in-4°, Strasbourg, 1864.
- (25) BEITTER (A.), *Arch. d. Pharmacie B.* 233, 4, 2, 1897 (Ueber Digitalinartige Reaktionen von Bestandteilen der China-rinde, pp. 137-146).
- (26) BENNEFELD (F.), *Ueber Digitalis Tincturen, comparativ. experimentelle Untersuchungen*; in-8°, Göttingen, 1881.
- (27) BENEDICENTI, *Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalis-gruppe bei exocardialer Application* (Arch. d. Exp. Pharmacologie 47 Bandt., p. 360, 1902).
- (28) BERNARD (Cl.), *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1857.
- (29) BERNHEIM (S.), *La Digitale, étude clinique, thérapeutique et expérim.*, Paris, 1900.
- (30) BIETRIX, *L'Injection hypodermique de Digitaline* (Thèse, Lyon, 1903).
- (31) BIGHAM (E.), *Digitalis, ist use an abuse* (Tr. Mich. M. Soc. Grand Rapids, 1896, XX, 532-541).
- (32) BIBERGEIL, *Aus der III medizinischen Klinik der Kgl. Charité (Direktor; Geh. Med. Rat. Prof. Dr. Senator); Digalen. ein Ersatzmittel des Digitalis, Infuses* (Berliner Klin Wochenschrift, 1904, n° 51).
- (33) BINET (de Genève), In *Thèse de L. Scofone*, Genève, 1894.

- (34) BLACK (J. G.), *Case (uterine) illustrating the action of digitalis as a depressomotor* (Lancet, London, 1885, I, 886).
- (35) BLAKE (J.), *On the action of digitalis* (J. Physiol., London, 1883-84, IV, 365).
- (36) BLAQUART (C.-L.), *Étude critique sur la Digitaline au point de vue chimique et physiologique*, in-4°, Paris, 1872.
— *Digitaline cristallisée* (Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, 1874).
- (37) BLASCHKO (A.), *Herpes Digitalis* (Deutsche med. Wochenschr. Leipz., 1887, XIII, 591-593).
- (38) BOCK (G.), *Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Digitalin*; in-8°, Kiel, 1892.
- (39) BOCQUILLON-LIMOUSIN, *Formulaire des médicaments nouveaux et médications nouvelles*, 4^e édit., 1893.
— *Formulaire des alcaloïdes et des glucosides*, 2^e édit., p. 244, 1902.
- (40) BONCENNE (E.), *Étude sur la Digitale* (Rennes-Médical, juillet 1906).
- (41) BORDIER, *Gaz. hebdom.*, 1868.
- (42) BOSC (E.), *De la Digitale employée comme antipyrétique*; in-4°, Montpellier, 1884.
- (43) BOSSE (H.), *Ueber die therap. Wirksamkeit der Digitalisdialysate* (Zentralbl. f. innere Medizin, 1899, n° 27).
- (44) BOUCHARD, *Action de la Digitaline dans les cas de néphrite* (Bull. de Thérap., LXXXV, p. 423).
- (45) BOUCHARDAT, *Remarques sur la Digitaline* (*Idem*, XL, p. 97).
— *Prop. physiol. et therap. de la Digitaline* (*Idem*, p. 136).
- (46) BOUCHARDAT et SANDRAS, *Des propriétés physiologiques et thérapeutiques de la Digitaline* (Bull. de Thérap., XXVIII, p. 63).
- (47) BOUCHARDAT (G.), *Digitaline* (*Idem*, t. XC, p. 81).
- (48) BOUILLAUD, *Rapport à l'Acad. de Méd. sur la Digitaline* (Bull. de l'Acad. de Méd., XV et t. XVI, 1850-1851).
- (49) BOULEY et REYNAL, *Expériences toxicologiques et thérapeutiques sur la Digitale* (Rev. Méd. vét., 1849).
- (50) BOURQUELOT, *La question des glucosines de la Digitale* (J. P. C., 1896, p. 25).
- (51) BOURGAIN (M.), *La Digitale dans les infections en général*; in-8°, Paris, 1898 (Écho médical du Nord, 1898, II, 294-297).

- (52) BOUSQUET, *Des Digitalines* (Bull. Soc. de Bordeaux, 1895, p. 327).
 - (53) BOWLING (W. K.), *Digitalis* (South, Pract., Nashville, 1883, 193-197).
 - (54) BRANDT (A.), *Experimentelle Studien über die forensische Chemie der Digitalis und ihrer Wirksamen Bestandtheile*; in-8°, Dorpat, 1869.
 - (55) BRISSEMORET et JOANNE, *Sur le ferment digitalique* (J. P. C., Paris, 1898, 6 s., VIII, 480-484).
 - (56) BROOKS (F. M.), *Some remarks on the continued administration of Digitalis Virginia M. Month.*, Richmond, 1892-93, XIX, 575-579.
 - (57) BROUARDEL (P.), *Des caractères chimiques des diverses espèces de Digitaline* (Bull. Ac. de Méd., Paris, 1886, 2 s., XV, 528-530).
 - (58) BROWN (W. S.), *On the of Digitalis purpurea use, or purple foxglove in the cure of diseases*; in-8°, New-York, 1802.
 - (59) BROWER (J. V.), *Digitalis* (Louisville M. News, 1885, XX, 178-180).
 - (60) BRUNTON-LAUDER, *Effets physiologiques et thérapeutiques de la Digitale et de ses principes actifs* (XIII^e Congrès intern. de Méd., VI, Paris, 1900).
 - (61) BRONDGEEST (P. Q.), *Waarnemingen omtrent den inloed van digital pur. Germ. Merck. op het Kikvorschat met behup van de suspensie methode verricht* (Nederl Tydschr., V. Geneesk. Amst., 1897, 2. R XXXIII, d. 1, 128-147).
 - (62) BRUNTON (T. L.) et CASH (J. T.), *On the alterations in the action of digitalis produced by febrile temperature Practitioner*. Lond., 1884, XXXIII, 272-281.
 - (63) BUICNET, *Rapport à l'Académie de médecine sur la Digitale cristallisée* (Bull. de Thérap., t. LXXXII, p. 120).
 - (64) BUNTZEN, *Digitalisgruppen i physiologisk og pharmakologisk Henseende* (Bibliot. f. Læger, Kjobenk, 1884, XIV, 581-606).
 - (65) BYLA, *Des Energétènes végétaux* (Communication faite au Congrès international de chimie et de pharmacie de Liège, 1905).
- *Revue des sciences, méd. et pharm. Digitale et Digitalines*, septembre, 1906.

(66) BRONDGEEST (A.), *Over de Werking van het Dialysatum Digitalis grandifl. Golaz. op het geïsoleerde Rikvorshart* (Weekblad van het Nederlansch Tijdschrift voor Geeneskunde, 1903, n° 22).

(66') BRADFORD et PHILLIPS, *Digitale* (Journ. of. Phys., 1887).

C

(67) CADIAT, *Sur l'action de la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. XCVI, p. 558).

(68) CALDWELL (W. C.), *Actions of digitalis in health and disease* (N. Am. Pract., Chicago, 1892, IV, 72-82).

(69) CECIKAS, *Sur l'action thérap. de la Digitaline soluble Cloetta* (Revue de méd., n° 11, 1905).

(70) CECONI e FORNACA, *Gazetta degli Ospedali e delle cliniche*, n° 99, 1905.

(71) CHAPPET (V.), *Etude physiologique de la Digitale* (thèse Lyon, 1879).

(72) CHAUVEAU (E.), *Etude sur la Digitale*. Montpellier, 1895.

(73) CHEREAU (A.), *Observation d'empoisonnement par la Digitaline* (Un. méd. Paris, 1854, VIII, 14).

(74) CHEVALIER, *Comptes rendus de la Soc. de Thérap.* (J. P. C., t. XXV, 16 février 1907).

— *Principes immédiats cristallisés et non cristallisés des plantes* (C. R. Soc. de Thérap., rapp. J. P. C., 6^e série, XXV, 16 mars 1907).

(75) CHEW (S. C.), *The action of digitalis clinically considered, Maryland* (M. J. Balt, 1882, IX, 97-103).

(76) CHRISTISON, *Utilité des diurétiques et en particulier de la Digitaline dans la néphrite albumineuse* (Bull. de Thérap., t. XLIX, p. 88).

(77) CLOETTA (M.), *Sur l'action cumulative de la Digitale* (Apotheker Zeitung, XXI, novembre 1906).

— *Zur Kenntniss der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglycoside* (Arch. de Phar. u. Pharm., XXII, 435, 1901).

— *Separatabdruck aus der Munchener medizinischen* (Wochenschrift, n° 33, 1904). *Ueber Digalen., Digitoxinum soluble Cloetta.*

- (78) COBLENTZ, *De l'emploi de la Digitale comme agent antipyrétique* (thèse Strasbourg, 1862).
- (79) COMBY (S.), *La Digitale chez les enfants* (Méd. mod. Paris, 1894, V, 211-214).
- (80) COMBEMALE et GROGNIER, *Montpellier médical*, novembre et décembre, 1887).
- (81) CONSTANTIN (Paul), *De l'influence de la Digitale sur le pouls* (Bull. de Thérap., 1868, l. LXXIV).
- (82) CORDOBA (A.), *Brevisimos consideraciones sobre et empleo de la Digital en medicina* (Siglo méd., Madrid, 1882, XXIX, 474-476).
- (83) CORIN, *La Digitaline cristallisée et la digitoxine* (Rep. de Pharm., 10 mai 1895, p. 210).
- (84) CORVISART (L.), *Emploi de la Digitaline dans la spermatorrhée* (Bull. de Thérap., XLIV, p. 145).
- (85) COURCHET (L.), *Traité de botanique*, t. II, p. 1138.
- (86) CRINON (C.), *Revue des médicaments nouveaux*, 10^e édition, p. 133, 1903.
- (87) CUMULATIVE, *The action of digitalis* (J. Am. M. Ass., Chicago, 1897, XXVIII, 1154).
- (88) CUSHNY (A. R.), *Digitalis Tr. Mich.* (M. Soc. Detroit, 1894, t. XVIII, 155-161). *On the pharmacology and therapeutics of Digitalis and its allies* (Ibid., Grand Rapids, 1896, XX, 527-531). *On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals* (J. Exper. M. N. Y., 1897, ii 233-299). *Discussion upon Digitalis* (Proc. Phila., Co. M. Soc., 1880-81; Phila., 1881, 112-115).
- (88') CULLEN et WITHERING, *A Treatise of materia medica*, 1785. *First Lines of practica of physic for the use of the students*, 1776-1783.

D

- (89) DAVEZAC, *Empoisonnement par la Digitale : inject. hyp. d'éther et de caféine* (Mém. et Bull. Soc. de méd. et chir. de Bordeaux, 1883-1884, 395-401).
- (90) DEBUC, *Empoisonnement par la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. LXXIX, p. 90).
- (91) DECAISNE, *Métrorrhagies à l'époque des règles. Guérison par la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. LVI, p. 392).

- (92) DEPAIRE, *De la Digitaline cristallisée* (Bull. de Thérap., t. VIII, p. 397).
- (93) DE RENZI, *Sur la Digalène* (Nuova Revista clinico terapeutica, huitième année, n° 7, 1905).
- (94) DENNIG, *Jahrb. d. pr. Med.*, 1905.
- (95) DEUCHER (P.), *Ueber die Wirkung des Digitalin. verum bei Circulationstörungen* (Deutsches Archiv f. Klin. Méd. Leipz., 1896, LVII, 1-36).
- (96) DESTRIEATS (L. C. J. A.), *Contribution à l'étude thérapeutique de la Digitaline*, in-8°. Bordeaux, 1897.
- (97) DIXON MANN, *Britisch Med. Journ.*, mai 1905.
- (98) DOCHESKI, *Kvoprosu o neprosredstvennon vliyanii naperstyranki na tsentralnuyu nervuugu sistemu* (On the direct effect of digitalis upon the central nervous system (Vrach, Saint-Petersbourg, 1895, XVI, 809-843).
- (99) DONALSON (H. H.) et STEVENS (L. T.), *The influence of Digitaline on the work of the heart and on the flow. through the blood-vessels* (J. Physiol. London, 1883, IV, 165-197).
- (100) DORVAULT et WURTZ (F.), *L'officine*, 14^e édition. Art. *Digitale*, p. 142.
- (101) DUBUG (A.), *Empoisonnement par la Digitaline* (Gaz. Hôp. Paris, 1865, XXXVIII, 288).
- (102) DUCROIX (A.), *De l'empoisonnement par la Digitale. Effets physiol.* (thèse Paris, 1864).
- (103) DUPUY (B.), *Etude sur les glucosides* (J. P. C., t. XXIV, p. 283).
- (104) DUPUY (F.), *Cours de Pharmacie*, 2^e édition, t. IV, p. 79.
- (105) DYBKOWSKY et PELIKAN, *Gaz. hebdom.*, 1861, p. 578.
- (106) DUROZIEZ (P.), *De la durée du ralentissement du pouls après la cessation de la Digitale* (Bull. Soc. de Méd., Paris, 1878-1879, XIII, 50-55).
- *Infusion et macération de Digitale* (Ibid., 1879-1880, 144-147).
- *De la Digitale* (Ibid., 1886-1887, XXI, 122-131). *Du pouls geminé dans l'administration de la Digitale* (Ibid., 1887, XLIV, 198). *De l'administration de la Digitaline* (Bull. Soc. de Méd., Paris, 1892-1893, XXVII, 99-107).

E

- (107) ECALLE, *Dosage de la Digitaline dans les différentes préparations de la Digitale* (J. P. C., 1904).
- (108) EDES (*Digitalis and its cumulative action*) (Thér. Gaz., 1888, 3 s., IV, 89-92).
- (109) EDGREN (J. G.), *Försök med. digitalinum cristallisatum sasam hyerhoniserande ach diuretiskt medel* (*Experiments with Digitalinum cristallisatum as a heart tonic an diuretic*). Hygiea, Stockholm, 1895, LVI, p. 2, 649-679.
- (110) ENGLAND, *Infusion de Digitale* (Moniteur de pharmacie, janvier 1893).
- (111) ENGLISH (W. T.), *The abuse of digitalis* (Med. et Surg. Reporter, Phil., 1896, LXXV, 233-235).
- (112) ERLICKH (S. L.), *Kvoprosu o dieistvii naperststnyanki na sordtse chelovieka. Action of digitalis on human heart.* (Vrach, St Petersburg., 1894, XV, 859-876).
- (113) EULENBORG, *Inject. intra-musculaires de Digalène* (Medizinische klinik., n° 6, 1906).
- (114) ERSHOFF (I.), *Vity azhka iz, syemyan naperstochnoi travi* (*Kak material dhya farmakologii*) [Extracts of seeds of digitalis (as material for pharmacology)], in-8°, Sanktpeterburg, 1864.

F

- (115) FALKENHEIM (H.), *Ueber Ersatzmittel der Digitalis* (Deutsches Arch. f. Klin. Med., Leipzig, 1884-85, XXXVI, 84-99).
- (116) FENDLER (G.), *Real. Fuz. de Ges. Pharm.*, 1904, p. 262; *Adrians Normalflüssigkeit*.
- (117) FIESSINGER, *Les très petites doses de digitaline crist.* (U. P., nov. 1903).
- (118) FLEISCHER, *Diss.*, Freiburg, 1898.
- (119) FLEURY (A. DE), *Action physiologique de la Digitaline par rapport au myocarde* (Bull. Soc. d'Anat. et de Physiol. de Bordeaux, 1881, ii 211-214).
- (120) FOCKE (C.), *Die physiologische Wertbestimmung des Digitalis blätter und über das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt*, 669 (Arch. de Ph., B. 241, 4, 9, 1903).

- (121) FONSSAGRIVES, *Digitaline* (Dict. encycl. sciences médicales). Paris, 1884, XXIX, 435-448.
- (122) FONZESI DAGON, *Toxicologie*, p. 384, 1903.
- (123) FOUQUET (J.), *Etude sur la valeur comparée des diverses digitalines du commerce* (Bull. gén. de therap. Paris, 1892, CXXII, 71-82).
- (124) FOTHERGILL (J. M.), *Digitalis; its mode of action and its use. An enquiry illustrating the effect of remedial agents over diseased conditions of the heart* (The ass'tings prize essay of the British Medical Association for 1870), 12°, London, 1871.
- (125) — *The indications for the uses of digitalis* (Glasgow M. J., 1882, XXIII, 440-445).
- (126) FRAENKEL (A.), *Tonographische Untersuchungen über Digitaliswirkung* (Arch. f. Exp. P. u. Pharm. Leipzig, 1897, XL, 40-52).
— *Arch. f. Exp. P. u. Pharm.*, Bd. 51.
- (127) FRANÇOIS FRANCK, *Action de la Digitale sur le tissu musculaire du cœur* (Bull. Soc. d'Anat. et de Physiol. de Bordeaux, 1881, II, 130-135).
- (128) — *Nouvelles recherches sur les effets de la systole des oreillettes sur la pression ventriculaire et artérielle* (A. d. P., 1890, 395).
— *Application du procédé de cardiographie volumétrique auriculo-ventriculaire à l'étude de l'action cardio-tonique des nerfs accélérateurs du cœur* (A. d. P., 1890, 810).
— *Notes de technique opératoire et graphique pour l'étude du cœur mis à nu chez les mammifères* (A. d. P., 1891, 762; A. d. P., 1892, 105).
— *Analyse expérimentale de l'action de la Digitaline sur le rythme, la fréquence et l'énergie du cœur* (Clin. méd. de la Charité, leçons et mémoires. Paris, 1894, 349-353).
- (129) — *Recherches expérimentales et critiques sur l'action cardiaque de la Digitale et des Digitalines* (Bull. Ac. de Méd., Paris, 1895, 3, s. XXXIV, 17-32).
- (130) FRANCK (O.), *Die Wirkung von Digitalis (Helleborëin) auf das Herz* (Sitzungsab. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1898, XIV, 14-43).
- (131) FRASER (T. R.), *The action and uses of Digitalis and its*

substitutes with special reference to strophantus (hispidus)? Brit. M. J. Lond., 1885, II, 904-910.

FRASER (R. T.) *Ph. J.*, 1883, n° 788 (3), XVI, p. 109.

(132) FRÉE (J. E.), *Digitalis N.-York* (M. J., 1895, LXII, 520-522).

(133) FREUND, *Sul Digalen* (Munchener mediz. Wochenschrift, n° 41, 10 octobre 1905; Über moderne Digitalispräparate).

(134) FRIEDHEIM, *Einige Bemerkungen über Veränderungen der Haut nach Quecksilbergebrauch und über einen Fall von Digitalis Exanthem* (Deutsch med. Wochensch., Leipzig u. Berlin, 1895, XXI, 182).

(134') FRANZ-FLEISCHER, *De la digitoflavone* (R. Enz. de G. Ph., Bd. 4, p. 395).

G

(135) GALAN, *Quelques considérations physiologiques sur l'action de la digitale* (th. Paris, 1867).

(136) GALLARD (J.), *Accusation d'empoisonnement par la digitale* (Union méd. Paris, 1864, 2 s., XXII, 263-296-307).

(137) GAUTHIER (L.-S.-Z.), *La digitale* (Clinique Montréal, 1895-96, II, 48-58).

(138) GINGEAT et DEGUY, *La Digitale dans la pneumonie et la grippe* (Rev. de Méd., Paris, 1897, XVII, 180).

(139) GOETHALS (F. J.), *De Digitali purpurea*, 4°, Gandani, 1829.

(140) GOLDENBERG (H.), *Experimentelle Untersuchungen ciniger in ihrer Wirkung noch unbekannter Digitalis species*; in-8°, Dorpat, 1892.

(141) GOERZ, *De la Digitaléine* (thèse Dorpat, 1873).

— *R. Enz. d. Ges. Ph.*, Bd. 4, p. 389.

(142) GOURVAT, *Physiologie expérimentale de la Digitale et de la Digitaline* (Th. Paris, 1871; Rapport sur son Mémoire par C. Paul, Soc. de Thérap., 21 juin 1871; Gaz. méd., 1872, n° 1).

(143) GOTTLIEB et MAGNUS, *Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe* (Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., XII, 135, 1901).

(144) GRANDEAU, *Nouveau caractère de la digitaline* (C. R., 1864).

(145) GRASSMANN (Karl), *Einige Erfahrungen über Digalen*, Separatabdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift, n° 3, 1906.

- (146) GÜBLEB, *Des injections hypodermiques de Digitaline* (Bull. de Thérap., t. XCIV, p. 182).
- (147) GUIDO CAWAZZINI, *Action de la Digitaline sur la circulation* (Annales d'Omadéi, 1878).
- (147') GÉRARD, *De l'action physiologique de la Digitale* (Thèse Paris, 1819).

H

- (148) HABERFELD, *Therapeutische Untersuchungen mit Digalen* (Orvosi Hétilap, 1905, n° 33, u. 32).
- (149) HASENFELD (A.), *Therapie der Herzkrankheiten* (Therapia, 1904).
- (150) HAFFTER, *Sur le mode d'emploi de la Digalène* (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, n°s 13-14, 1905).
- (151) HALL (J. N.), *Suggestions as to the use of digitalis* (Intern. clin. Phila., 1898, 8 s. u. 1-8).
- (152) HARDY, *Effets toxiques de la Digitaline* (Arch. gén. de Méd., t. III, p. 749, 1864).
- (153) HARE (H. A.), *The cumulative action of Digitalis* (Tr. Ass. Am. Physicians Phila, 1897, XII, 112-125).
- (154) HARE et COPLIN, *The influence of Digitalis on the heart-muscle when administered for a long period of time; with a microscopic study and report Med et Surg, Reporter* (Phila., 1897, LXXVII, 737-741).
- (155) HASENFELD, *Therapie der Herzkrankheiten* (Therapia, 1904).
- (156) HAUBER, *Ein Fall von Digitalis Vergiftung* (München. med. Wochenschrift, 1890, XXXVII, 727).
- (157) HEDBOM (K.), *Försök med helleboréin och med digitalinum amorphum purum Merck* (Upsala, Univ. Arsskr. Med., 1896, 15-32).
- (158) HEGER, *Action de la Digitaline sur la circulation pulmonaire* (Bull. Ac. roy. de Méd. de Belgique. Brux., 1892, 4 s., II, 399-402).
- (159) HERBERT (A.), *Recovery und des Digitalis in large doses in a case of ap apparently imminent death* (Lancet, Lond., 1897, II, 1114).
- (160) HERZIG, *Arch f. Exp. Path. u. Pharm.* (vol. LIII, 1905).
- (161) HERVIEUX, *De l'emploi de la Digitaline, de ses effets physiologiques et de ses avantages therap.* (Arch. gén. de Méd., 1849).

- (162) HIRTZ, Article *Digitale* (Dictionn. Jaccoud, t. XI).
- (163) HOCK (C.), *C. R.*, 21 nov. 1881.
- (164) HOLCOMB (C. U.), *Some of the uses and abuses of digitalis* (Kansas. M. J., Topcka, 1896, VIII, 721).
- (165) HOICHEIM, *Digalen* (Zentralb. cf. i. Med. 22, 1905).
- (166) HOMOLLE et QUEVENNK, *J. P. C.*, t. VII, p. 47, 1845; *Répert. de Pharm.*, t. I, p. 193; *Annales de Thérap.* de M. Bouchardat, 1845, p. 69.
 - *Mémoire sur la Digitaline*, Paris, 1851; en extrait : *Repert. f. pharm.*, (3), t. IX, p. 2 (Arch. de Physiol. de M. Bouchardat, janvier 1854).
 - *Expér. physiolog. sur la Digitale* (Arch. gén. de Méd., 5^e série, 1861).
- (167) HOMOLLE (E.), *Mémoire sur la Digitale pourprée*, in-8°, 1845, Paris.
- (168) HOUDAS (M. J.), *Recherches sur la Digitaline* (*J. P. C.*, 5^e série, t. XXIV, 1891, p. 488).
 - *Sur la Digitaléine* (*C. R.*, Paris, 1891, CXIII, 648-651).
- (169) HOUGHTON (E. M.), *Are the fluid preparations of Digitalis active when manufactured into tableds?* (*Therap. Gaz.* Détroit, 1898, 3 s., XIV, 217-220).
- (170) HOCHKEIM, *Klinische Erfahrungen mit Digaleu Zentrenbl. für innere Medizin*, 1905, n° 22.
- (171) HUCHARD (H.), *Comparaison de la Digitale et de la Digitaline au point de vue thérapeutique* (Soc. de Thérap., 1889).
 - *Quand et comment doit-on prendre la digitale?* in-8°, Paris, 1888.
 - *Les causes d'insuccès de la Digitale* (Rev. gén. de thérap., Paris, 1896, X, 753-755).
 - *Les feuilles de digitale et la Digitaline crist.* (Rev. gén. de Thérap., Paris, 1897, XI, 337-339).
 - *Consultations médicales*, 1903, pp. 24-200-596-609.
 - *Nouvelles consultations médicales*, 1906, XXXVIII, XXXIX (*Digitale*, *Digitaline*, 464, 472).
 - *C. R. de la Soc. de Thérap.*, communication sur la *Digitale et la Digitaline* (*J. P. C.*, 6^e série, t. XXV, 16 janvier 1907).
- (172) HUTCHINSON, *Mémoire concernant l'action de la Digitale* (Journal des Progrès des sciences médicales, Paris, 1827).

J

- (173) JACCOUD, *Intoxication médicam. par la digitale, emploi de ce médicament dans les affections du cœur* (Bull. méd., Paris, 1897, XI, 621).
- (174) JACOBI (A.), *Digitalis in practice* (New-York, N. J., 1886, XVIII, 477).
- (175) JACOBY, *Zur Physiologie der Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung* (Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1900, p. 368).
- (176) JAMIESON (J.), *Cases in which digitalis daer not agréé* (Austral. M. J. Melbourne, 1892, XIV, 576-689).
- (177) JEANNERET (L.), *De effectu digitalis purpureæ*; in-8°, Bero-
lini (1858).
- (178) JEANTON, *Tentative de suicide; empoisonnement avec 90 grammes de teinture de Digitale* (Gaz. des Hôp., Paris, 1885, LXIII, 441, 443).
- (179) JOCHIMS (H.), *Ein Beitrag zur therapeutischen Wirkung des Digitaloxins*; in-8°, Kiel, 1896.
- (180) JACCARD (P.), *La Digitale et les dialysés des plantes fraîches* (Bull. des Sciences pharm., mars 1900).
- (181) JORET, *Considérations sur la Digitale* (Arch. de Méd., 1834, p. 22).

K

- (182) KARL KOTHE, *Empoisonnement par la Digitale cultivée* (U. P., 1905, p. 104).
- (183) KAUFMANN (M.), *Sur un point de l'action de la Digitaline sur le rythme du cœur* (Mém. et C. R. Soc. de Méd. de Lyon, 1881-82, XXI, 52).
- *Effets physiologiques de la Digitaline amorphe; applications à la thérapeutique* (Rev. de Méd., Paris, 1884, IV, 381-413).
- (184) KELLER, *Ueber die Werthbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten* (Dissert. Zurich, 1897).
- *Zur Digitalisfrage* (B. d. c. G., 7, 125).
- *Die Glukoside der Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung* (Schweiz Wochenschr. f. chem. u. Pharm., 1897, s. 277).

- KELLER, *Klinische Erfahrungen über Digitalinum verum nach Beobachtungen auf der Klinik der Prof. Eichhorst in Zurich*; in-8° (Wald., 1893).
- (185) KILIANI (H.), *Ueber Digitoxin*. (Arch. de Ph. (3), XXXIV, p. 481, 1896).
- *Ueber β . digitoxin* (Arch. de Ph. (3), XXXIII, p. 311, 1895).
- *B. d. c. G.*, t. XXIII, pp. 1555-1560.
- *Ibid.*, t. XXIV, pp. 339-347-3951-3954.
- *Ibid.*, t. XXV, pp. 2116-2118.
- *Arch. de Pharm.*, 1892 : *Digitalinum verum*, 250; *Darstellung von Digitogenin*, 261.
- *Arch. de Ph.*, 1893 : *Dérivate des Digitogenins*, 448; *Darstellung von reinem Digitonin*, 460.
- (186) KILIANI et BAZLEN, *Arch. de Ph.*, 1894 : *Derivate des Digitogenins*, p. 334.
- (187) KILIANI (H.), *Arch. de Pharm.*, 1895 : *Digitalinum pur. pulv. germanicum und Digitalinum verum*, 299; *Ueber B. digitoxin*, 311-320.
- *Zur Kenntniss des Digitalinum verum* (Arch. de Ph., XXXIII, 698, 1895).
- *Arch. de Ph.*, 1896 : *Ueber den Nachweis der Digitalisglycoside und ihrer Spaltungsprodukte durch eisenhaltige Schwetel und Essigsäure*, 273; *Ueber Digitoxin*, 481; *Ueber Digitoxose B. d. c. G.*, XXXVIII, p. 404, 1905 (J. P. C., 6^e série, t. XXIV, 1906).
- *Arch. de Ph.*, 1897 : *Ueber Digitalinartige Reaktionen von Bestandteilen der Chinarinde von A. Beitter B.* 235, 137.
- *Zur Digitalisfrage* (Arch. de Ph., 1897, 425-429).
- *Arch. de Ph.*, 1899 : *Ueber Digitoxin und seine Spaltungsprodukte*, 446-471.
- *Arch. de Ph.*, 230-250-262; 231, 448-461.
- ^m (187') KIRSCHLEGER, *R. Enz. de Gesam. Pharmazie*, 392, Bd. 4.
- (188) KLEMPERER (G.), *Digalen. Therapie der Gegenwart*, 1905, n° 1.
- (189) KLINGENBERG (W.), *Ueber die Klinische Bedeutung des Digitalinum verum*; in-8°, Strasburg, 1895.
- (190) KOBERT (R.), *Zum Ersatze der Digitalis* (Deutsche med. Wahnschr. Berl., 1881, VIII, 599, 684, 698; 1882, VIII, 166-326-478-622).

- (191) KOCHLER (G. F.), *A large dose of digitalis* (Rev. Med., N. Y., 1895, XLVIII, 24).
- (192) VON KOGERER (T. R.), *Zur Indikationsstellung der Digitalis* (Wien, med. Presse, 1884, XXV, 265 : 279 : 329).
- (193) KOPLICK (H.), *Digitalis poisonnig in children* (N.-York, M. J., 1896, LXIII, 170).
- (194) KOLLICH (A.), *Des Digalen in der Praxis* (Wien, Neue Therapie, 1905, n° 3).
- (195) KÖPPE, *Arch. f. Exper. Path. u. Pharm.*, Bd. 3.
- (196) KOSMANN, *J. P. C.*, t. XX, p. 427.
 — *Bull. Soc. chimiq.*, t. XXVII, p. 251.
 — *Recherches sur la Digitaline et ses produits de décomposition; de l'action de l'acide sulfurique sur les glycosides*; in-4°, Strashourg, 1859.
 — *Acide digitaléique* (*J. P. C.*, 3^e série, t. II, p. 377).
 — *De la Digitaline* (*Journ. des conn. méd.*, 1^{re} série, t. XII, p. 277, et t. XIII, p. 126; *J. P. C.*, t. XXXVIII, p. 5).
- (197) KOTTMANN, *Zeitschr. f. Klin. Med.*, Bd. 56 : *Ueber die Kumulativwirkung der Digitalis*.
- (198) KURT-KOTTMANN, *Aus der Strassburger mediz Klinik (Director, Prof. Dr Naunyn) Klinisches über Digitoxinum solubile Cloetta (Digalen); Ein Beitrag zur subkutanen und intravenösen Digitalistherapie* (*Zeitschrift für Klin. Medizin.*, Bd. LVI, Heft I, 4, 1905).
- (199) KUMAJI-SASAKI, *Recherches expérimentales sur le cœur de la grenouille* (*Berliner Klinische Wochenschrift*, n° 26, juin 1906).
- (200) KUNZ-KRAUSE, *Wissenschaftliche Beiträge zur praktischen Pharmazie I. Müssen Tinkturen Klar und ohne Bodensatz sein* (*Apotheker-Zeitung*, 1903, pp. 9-18).
- (201) — *Ueber durch Dialyse gewonnene Pflanzenauszüge (Dialysata) ein neuer Typus vegetabilischer Arzneimittel* (*Therapeutische Monatshefte*, october 1898).

L

- (202) LABELONYE (G.), *Notice sur le sirop de Digitale*; in-8°, Paris, 1862.
- (203) LABORDE, *La Digitaline des hôpitaux de Paris* (*C. R. Soc. de biologie*, Paris, 1884, 8^e s., I, 559-602).

- (204) LABORDE et DUQUESNEL, *Les substances médicamenteuses considérées au point de vue de la pureté chimique et de l'activité physiologique. La Digitaline* (C. R. Soc. de biologie, 8^e s., I, 83-100).
- (205) LABORDE, *Action comparée de la Strophantine, de la Digitaline et de la Spartéine sur la contraction du cœur* (C. R. Soc. de biologie, 23 février 1889).
- (206) LADISLAUS V. KETLY, *Ueber den therapeutischen Wert des Digalens* (Therapeutische Monatshefte, Juni 1906).
- (207) LAEDERICH, *De la Digitale dans la fièvre typhoïde* (thèse Strasbourg, 1865).
- (208) LAFON (T.), *Les Digitalines françaises et allemandes au point de vue des réactions chimiques et de la pureté des produits* (C. R. Soc. de biologie, Paris, 1886, 8^e s., III, 236-238).
- (209) LAFON (P.), *Sur une réaction très sensible de la Digitaline vraie, confirmant les résultats physiologiques obtenus par Laborde en comparant la Digitaline obtenue par le procédé Nativelle à de prétendues Digitalines d'origine allemande* (C. R. Soc. biol., Paris, 1885, 8^e s., II, 366).
- (210) LA LOGGIA (G.), *Sul vero modo di aggire della Digitale purpurea, lettera del Prof. Nicolo (Cervello, in-8^o, Palermo).*
- (211) LANGGAARD, *Ueber Ersatzmittel der Digitalis* (Veröffentl. d. Gesellsch. f. Heilk in Berl., 1885-1886, 48-61).
- (212) LARROCHE, *Cas de pertes seminales guéries par l'emploi de la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. XLVI, p. 76).
- (213) LATHUY (J. F. DE), *Sur la Digitale pourprée (Digitalis purpurea Linn)*; in-40, Strasbourg, 1814.
- (214) LAVERMAN (R. H.), *La recherche de la Digitoxine* (Archiv. int. de pharm., Gand et Paris, 1897-1898, IV, 71-80).
- (215) LAUDER-BRUNTON, *Congrès international de médecine* (Paris, 1900. Journ. of. physiol., t. XVII, p. 364).
- (216) LAUMONIER (M.), *Recherches cliniques sur la Digalène* (C. R. Soc. Thérap., J. P. C., 6^e série, t. XXV, 1^{er} janvier 1907).
- (217) LEECH (D. J.), *Therapeutics of digitalis* (Med. chron. Manchester, 1885, II, 42-48).
- (218) LEFORT, *Nouvelles observations sur les propriétés et la préparation de la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. LXXV, p. 451).

- LEFORT, *Etude chimique et toxicologique de la Digitaline* (Bull. de Thérap., t. LXVI, p. 565).
- (219) LEGER, *Rapport sur un mémoire de Homolle intitulé : « Expérimentation physiologique sur quelques préparations de Digitale* (Un. méd., Paris, 1861, 2^e série, t. XI, 179-188).
- (220) LEGROUX (A.-C.), *Essai sur la Digitale et son mode d'action* (thèse Paris, 1867).
- (221) LEIDY (J.), *Experiments to determine the influence of Digitalis on normal temperatures and its action as an antipyretic in typhoid fever*. (Thérap. Gaz., 1888, 3^e s., IV, 661-665).
- (222) LELION, *Etude physiologique et thérapeutique de la Digitale*, in-8^o, Paris, 1867.
- (223) LEMAISTRE, *Expériences sur la Digitaline faites par Andral à l'hôpital de la Charité*, 1850 (Union médicale, 1852).
- (224) LIETZAU, *Vergiftung durch Digitalis, Wirksamkeit der letztern*. Prov. San. Berich. d. Klin (Med. Coll. zu Königsb., 1835-1836, 64).
- (225) LION, *Das Digitalin, oder des Process. La Pommerais*. (Deutsche Klinik, Berlin, 1864, XVI, 342-344).
- (226) LIVIERATO, *Action de la Digalène et sa valeur thérapeutique* (Clinique méd. de Gênes, n^o 18, 1905).
- (227) LOSES, *Action diurétique de la Digitaline* (thèse Paris, 1875).

M

- (228) MAAS, *Berl. Klin. Woch.*, n^o 40, 1905.
- (229) MADER, *Ungewöhnliche Einwirkung sehr mässiger Digitalisdosen auf das Schvermäger* (Tod. Ber. d. KK. Krankenanst, Rudolph Stiftung in Wien., 1883-1884, p. 321).
- (230) MANQUAT, *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*, t. II, p. 394. Art. *Digitale*, 1903.
- (231) MANGOLD (C.), *Extractum Digitalis liquidum* (Thérap. Monatsh., Berl., 1896, X, 14).
- (232) MARCONE (G.), *Influenza della digitalina sulla fibra muscolare striata volontaria studio sperimentale* (Gior., di vet. mil., Udine, 1889, II, 13-22).
- (233) MARINI, *Sull azione del Digalen* (Rivista crit. di clin. med., 1906, n^{os} 5-9).

- (234) MARSHALL (C. R.), *On the antagonistic action of digitalis and the members of the nitrate group* (J. physiol., Lond., 1897-1898, XXII, 1-37).
- (235) MARTIN (A.), *Empoisonnement par une infusion de 40 gr. de Digitaline. Guérison* (Bull. Soc. de méd. de Paris, 1883-1884, XVIII, 116-122).
- (236) MARTIN SOLON, *Expériences sur la Digitaline* (J. P. C., 1845).
- (237) MAYET, *Les médicaments nouveaux : la Digalène* (Province médicale, février 1906).
- (238) MASI (G. B.), *Sull azione fisiologica della Digitalina* (Riforma med., Napoli, 1890, VI, 740).
- (239) MASIVUS, de Liège, *Note sur l'action thérapeutique de la Digitale* (Bull. Acad. roy. de méd. de Belgique., Bruxelles, 1892, 4^e s., IV, 265).
 — *De l'emploi thérapeutique de la Digitoxine* (Ibid., 1893, 4^e s., VII, 359-369).
 — *Des effets thérapeutiques de la Digitoxine* (Ibid., 1894, 4^e s., VIII, 323-371).
- (240) MAYS (T. J.), *On the therapeutics of digitalis* (Med. Rec. New-York, 1885, XXVII, 647).
- (241) MELION, *Vergiftung mit dem rothen Fingerhut* (Vrthyschr. f. di prakt., Heilk., Prag., 1845, I, 88-90).
- (242) MERKLEN (P.), *De l'action dissociée de la Digitale dans l'asystolie* (Bull. et Mém. Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1896, 3^e s., XIII, 876-880).
 — *Examen et séméiotique du cœur*, 1907.
- (243) MENDEL, *Le traitement digitalique intra-veineux* (Die Therapie der Gegenwart, septembre 1905).
- (244) MÉGEVAND, *De l'action de la Digitale sur la nutrition* (Gaz. hebdom., 1870, 12 août).
- (245) — *Action de la Digitaline. Etude de physiologie expérimentale* (Gaz. de méd. de Strasbourg, 1872).
- (246) MEURICE, *La Digitoxine soluble dans le traitement des affections du cœur* (Ann. de la Soc. de méd. de Gand, vol. LXXXVI, p. 225).
- (247) MEUNIER (J.), *Sur les Digitalines et leur nouvel emploi dans le supplément du Codex* (Dauphiné médical, Grenoble, 1895, XIX, 161-164).
- (248) MOSCHKOWITSCH (H. F.), *Zur Wertbestimmung der Präparate der Folia Digitalis* (Arch. d. Ph., Bandt 241, H. 5, p. 358, 1903).

- (249) MONGIARDINI (G. A.), *Osservazioni e riflessioni sull'azione, e l'uso medico di alcune digitali*; in-8°, Genova, 1806.
- (250) MURRAY, *Apparitus medicaminum*, 1773.
— *Encyclopédie médicale* de Dechambre (Art. *Digitale*).
- (251) MORIN (P.), *Acide digitalique* (J. P. C., t. VII, pp. 297-300).
- (252) MURRI (A.), *La Digitale, la frequenza del poso e il bigeminismo cardiaco nei cuori malati* (Bull. d. Sc. méd. di Bologna, 1887, 6^e s., XIX, 34-73).

N

- (253) NATIVELLE (C.-A.), *Union phurm.*, 1865, p. 223.
- (254) NATIVELLE (C.-A.), *Moniteur scientifique*, 15 février 1867, p. 132; décembre 1868. *Sur la Digitaline cristallisée* (J. P. C, numéro de décembre 1867; J. P. C., XX et XXI, 1874-1875, 81 et 294; Répert. de pharm., t. XXIII, p. 347).
- (255) NAUNYN, *Wirkung der Digitalis und ihre Bedeutung für die Therapie* (Munchener med. Wochenschr., 1904, n° 31; Vortrag. gehalten im unterelsässischen Arzteverein, 2 Juli 1904).
- (256) NICKLÈS (S.), *Digitalis, its pathological action*. (Am. J. M. Sc. Phila, 1884, LXXXVIII, 410-422).
- (257) NIEDNER, *Zur Dosierung des Digitalens* (Thérapie der Gegenwart, 1905, II, 94).
- (258) NIFONG (W.), *Digitalis : its uses and abuses* (Saint-Louis, Cour. méd., 1883, X, 135-138).
- (258') NOTHNAGEL (H.) et ROSSBACH, *Eléments de matière médicale et de thérapeutique*, 1885.

O

- (259) OIARIO-LOZANO, *Observaciones sobre la Digital aclimatada en Colombia* (Rev. med. Bogota, 1874-1876, III, 237).

P

- (260) PALM, *Sur la séparation et le dosage de la Digitaline, de la Digitaléine et de la Digitine* (J. P. C., 5^e série, t. IX, p. 498).

- (261) PASCHKIS (H.), *Pharmacologische Untersuchungen über Digitalis ambigua* (Muff. Med. Jahrb., Wien., 1888, III, 195-214).
- (262) PAULL (H.), *Ueber die Digitalis purpurea und das Digitalinum verum*; in-8°, Freiburg, 1 B^t, 1893.
- (263) PECH (J.), *De la Digitale et plus particulièrement de sa durée d'action*; in-4° (thèse Lyon, 1893).
- (264) PEL (P. K.), *Over de Koortsverwekkende werking von Digitaline*; in-8°, Leiden, 1876.
- (265) PENZOLDT (F.), *Ueber Digitalistherapie* (All. Wien., med. Zeitung, 1886, XXXI, 525).
- (266) PERCY (S. R.), *Digitalin, its chemical physiological, and therapeutic action*. (Tr. Am. M. Ass. Phila., 1866, XVII, 557-591).
- (267) PESCI (de Turin), *Observations cliniques sur la Digalène* (Zentralblatt für innere Medizin, n° 44, 1905).
- (268) PERROT, *A propos de l'action médicamenteuse des végétaux et de leurs principes actifs* (Bull. de la Soc. de therap., 28 mars, 1906).
- (269) PETRESCO, *L'action hypercénétique de la Digitale et son action antiphlogistique dans la pneumonie* (Bull. gén. de therap., Paris, 1892, CXXII, 120-136).
- (270) PFAFF, *Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Digitalis und des Digitalins an Menschen und Thieren* (Strasbourg, in-8°, Leipzig, 1893).
— *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.* (Leipzig, 1893, XXXII, 1-37).
- (271) PFAFF (F.), *Ueber Digitalinum verum* (Cor. Bl. f. Schweiz. Aerzte, Basel, 1892, XXII, 696-699).
- (272) PILKINGTON (F. S.), *A case of poisoning by Digitalis* (Australas M. Gaz., Sydney, 1890-1891, X, 299).
- (273) POTAIN, *Clinique médicale de la Charité*, 1880-1900.
- (274) POUCHET (G.), *Précis de pharmacologie*, 1907.
- (275) POTTIEZ (C.), *Effets physiologiques de la Digitoxine, action sur le système nerveux* (Bull. Soc. de méd. de Charleroi, 1896, VII, 117-119).
- (276) PRÉVOST (J.-L.), *Le groupe pharmacologique de la Digitaline* (J. de Thérap., Paris, 1883, X, 606-620).

R

- (277) RASORI (G.), *Dell azione della Digitale sul sistema vivente* (Rac. di op. med. mod. ital., Bologna, 1829, VIII, 104-139).
- (278) REED (B.), *The double action of medicines as illustrated by digitalis* (Med. et Surg. Reporter, Phila., 1888, LIX, 639-641).
- (279) REICHOLD (H.), *Ueber Digitalinum verum*. Erlangen, in-8°, Würzburg, 1895.
- (280) REID (R. A.), *Digitalis with suicidal intent*. Mass. Eclect. (M. J., Bost, 1883, III, 166-168).
- (281) REITER KARL (de Vienne), *Observation clinique sur l'action de la Digalène* (Troisième clinique, 1905). Wiener Medizinische Wochenschrift, n° 47, 1905.
- (282) RINGER (S.) et SAINSBURG (H.), *Investigations into the action of the Digitalis group*. (Proc. Roy. M. et Chir. Soc. Lond., 1882, 3, I, 168-173).
- (283) RENZI (E. DE), *Sul Digalen (Digitossina solubile Cloetta)*. Estratto della Nuova Rivista clinico terapeutica, anno VIII, n° 7, 1905.
- (284) RENEAU (J.-B.), *Etude pharmacologique de la Digalène* (Revue de thérap. médico-chirurgicale, n° 21, 1906).
- (285) ROBERTSON (A.), *Letter on the subject of the medicinal properties of the foxglove* (N. Med. et Physiol. J., Lond., 1812, III, 9-16).
- (286) ROBIN (A.), *Les indications et le mode d'emploi de la Digitale* (Union méd., Paris, 1892, LIII, 109-113).
- (287) ROGER (G.-H.), *Toxicité de la Digitale et de la Digitaline* (C. R. Soc. de biol., Paris, 1889, 9^e s., I, 41-44).
- (288) ROMBERG, *Deutsche Med. Wochenschrift*, n° 35, 1905.

S

- (289) SAINT-ANGE (L.), *La Digitale* (Midi méd., Toulouse, 1893, II, 328-337-349-361).
- (290) SANDRAS, *De la Digitale pourprée et de ses effets physiologiques et thérapeutiques* (Bull. gén. de Thérap., V, 1833).
- *De la Digitaline en thérapeutique* (Union méd., 1849).

- (291) SASAKI, *Experimentelle Untersuchungen über der Einfluts der Digalens auf das Froschherz* (Berliner Klin. Wochenschrift, 1905, n° 26).
- (292) SCHMIEDEBERG, *Sur la Digitaline* (Bulletin de Thérapeutique, t. LXXXVIII, p. 454).
- *Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des Digitalins* (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Leipzig, 1882, XVI, 149-187).
- *Composition de la Digitale* (Arch. f. exp. Path. u. Ph., t. III, p. 16).
- *Neues Repertorium für pharmacie*, 1875, et *A. P. P., III*, 1875 (analysé dans le Bull. gén. de Thérap., 1875, LXXXVIII, 454).
- *Recueil des travaux de l'Institut de Pharmacologie expérimentale de Strasbourg, 1874-1875* (rapporté dans les Nouveaux Remèdes, t. XI, p. 56, 1895).
- (293) SCHWARZENBECK, *Untersuchungen über das Dialysat der Digitalis grandiflora* (Zentralbl. f. innere Medizin, 1901, Nr. 17).
- (294) SCHWYZER, *Remarques sur le traitement digitalique* (Medical News, n° 21, 18 nov. 1905).
- (295) SEÉ (G.), *Physiologie thérapeutique de la Digitaline et de l'iodure de potassium* (Méd. mod., Paris, 1891, II, 561-564).
- (296) SEROUX, *Observation d'empoisonnement par les granules de Digitaline* (Un. méd., 1852).
- (297) SILVESTRI (S.) e FIORIO (G.), *Sul valore terapeutico del Digalen* (Gazetta medica Veronese, anno I, n°s 7-8, 1905).
- (298) SOLOMON, *Des préparations digitaliques* (New-York, Med. Journal, 1901).
- (299) SOUBEIRAN, *Traité de pharmacie*, 1840; *Des scrophulari-nées*, t. II, 1-8, 9^e édit., 1885, p. 682.
- (300) STANNIUS, *Untersuchungen ueber die Wirkung der Digitalis und des Digitalin* (Archiv. f. physiol. Heilkunde, X^e fasc., 2, 1851).
- (301) STEWART (J.), *Digitalis Canada M. et S. J.* (Montréal, 1884, 5, XIII, 270-282); *On substitutes for digitalis* (*Ibid.*, 385-466).
- (302) STOCKWELL (G. A.), *Digitalis : its use an abuse; non utility of studies on lower animals* (Physician et Surg., Detroit et Ann. Arbor, 1898, XX, 101-107).

- (303) STOITSCHIEFF (N.), *Die Wirkung des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalis infuses* (Basel), in-8°, Leipzig, 1904.
- (304) STOKVIS (B. J.), *Over de werking van einige stoffen de digitalis, groep op het geisoberde Kikvorschhart by verschillende temperaturen* (Feestbundel à F. G. Donders (etc.) Amst., 1888, 465-496).
- (305) STRAHLER, *Ueber Folia Digitalis Therap.* (Monatsch., Berl., 1896, X, 321-323).
- (306) STROHL, *De l'action thérapeutique de la Digitaline* (Gaz. méd. de Strasbourg, 1849).
- (307) SULLIVAN (J. B.), *Acute foxglove poisoning a new antidote* (Thérap. Gaz., Detroit, 1885, 3 s., I, 670).
- (308) SZÖNER (J.), *A gyűszünke (digitalis) és a sűrített meg rikitott levegőnek a szívre terjedő élet és gyógytani hatásainak összehasonlítása* (*Comparaison of effects on heart of digitalis and of condensed an rarefied air*). Budapest, 1882, XXII, 353, 377.

T

- (309) TANRET, J. P. C., t. XXII, pp. 303 et 368 : *Sur un nouveau procédé d'extraction de la Digitaline cristallisée* (U. Ph., septembre 1875).
- (310) TARDIEU (A.), *Digitaline* (Méd. légale N. dict. de méd. et de chir. prat., Paris, 1869, XI, 571-580).
- (311) TARDIEU (A.) et ROUSSIN (F.-Z.), *Relations médico-légales de l'affaire Couty de la Pommerais, empoisonnement par la Digitaline* (Ann. d'Hyg., Paris, 1864, 2 s., XXII, 80-141).
- (312) THELMING (C. A.), *De Digitali purpurea*, 4°, Upsaliæ, 1822.
- (313) TIRARD (N.), *Digitalis as a diuretic* (Intern. cliniq. Phila., 1898, 8 s., I, 8-16).
- (314) TOURDES, *Notes sur les différences d'action des préparations de Digitale* (Gaz. méd. de Strasbourg, 1867).
- (315) TRAUBE, *Ueber die Wirkungen der Digitalis* (Constatts Jahresbericht, V, 1853, et Charité Annalen, 1851).
- (316) TUSSEY (E.), *Digitalis and lesions of the aortic valve* (An. Med. Surg. Bull. N.-Y., 1896, X, 694-698).

U

- (317) URBANCZYK (A.), *Beiträge zur Kenntniss der Bestandtheile der Blätter der Digitalis purpurea*; in-8°, Erlangen, 1892.
- (318) UHRY (E.), *De la valeur comparée des médicaments toni-cardiaques* (Th. Paris, 1906).
- (319) UMBER, *Ueber Digitalisbehandlungen* (Die Therapie der Gegenwart, 1906).

V

- (320) VAN AUBEL (J.), *Recherche sur l'action physiologique et thérapeutique de la Digitoxine* (Therap. expér. Trav. du labor. de l'Université de Liège, Paris, 1894, I, 335-343).
- (321) VAN DEN BERGH (H. H.), *Over de digitalis en haargebruck in verschillende ziekten*; in-8°, Leiden, 1869.
- (322) VAN DER HEIDE (W.), *Over die cumulative werking van digitaline en helleboréine*; in-8°, Amsterdam, 1883, trans. in : Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm, Leipzig, 1885, XIX, 127-152).
- (323) VAS (F.), *A Digilatinum verum (Schmiedeberg), therapeutikus étréhéröl, orvosi hétil* (Budapest, 1896, XL, 319-333).
- (324) VATIN, *Emploi de la Digitoxine*, 1895 (Th. Nancy).
- (325) VERDAT (H. J.), *De digitalis purpurea usu therapeutico*; in-4°, Strasbourg, 1808.
- (326) VERKHOVSKI (B. V.), *Kvoprosu o dicistvii digitalis vodyanka of digitalis, eksperimentalnoye izsledovanie (Action of digitalis, dropsy from Digitalis : experimental researches)*. Bolnitch, gaz. Botkina, St-Petersb., 1891, II, 1173-1177.
- (327) VIET (P.), *Der therapeutische Wert der Digitalis purpurea und ihrer präparate*; in-8°, Iéna, 1896.
- (328) VILLEJEAN, *Le principe actif de la Digitale* (Méd. mod. Paris, 1889-90. I, 285-344).
- (329) WINDAUSS et KILIANI, *Nouvelles recherches sur la Digitaléine* (J. P. C., 15 décembre 1899); *Sur la Digitaléine*, (J. P. C., 1899); *Ueber Digitaléin* (Arch. de Ph., 237, Heft 6, 30, VII, 1899).
- (330) VLACH, *Injections intra-musculaires de Digalène* (Medizinische Klinik, n° 6, 1906).

- (331) VOOD (H. C.), *Therapeutics of Digitalis* (Med. News, Phila., 1890, LXI, 109-112); *Digitalis* (Boston M. et S. J., 1893, CXXVIII, 481-486).
- (332) VULPIAN, *Effets physiologiques de la Digitaline cristallisée Nativelle* (Moniteur scientifique, 1867, p. 132).
- *De l'action de la Digitaline sur les Batraciens* (Mém. de la Soc. de Biologie, t. II, 1855).
- *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, 1875.

W

- (333) WALTI, *Erfahrungen mit Digalen (Digitoxin soluble)* (Munchener med. Wochenschrift, 1904, oktober 15).
- (334) WALZ, *Digitaline* (Jah. für prakt. Pharm., t. XIV, p. 20; t. XXI, p. 32; t. XXIV, p. 86).
- (335) WARD (E. J.), *Digitalis* (Texas, court. rec. Med. Dallas, 1886-87, IV, 5-17).
- (336) WEINBERGER, *Zentralblatt für in Medizin*, 1905, n° 27 : Zur Digaltherapie.
- (337) WENZEL, *Ueber die therapeutische Wirksamkeit des Digitoxins* (Centralbl. f. innere Med. Leipz., 1895, XVI, 457-471).
- (338) WITHERING, *An account of the Foxglove and some of its medicinal Uses* (Birmingham, 1785).
- (339) WILLIAMS (F.), *Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitaliswirkung* (Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm., Leipz., 1880-81, XIII, 1-13).
- (340) WINCKELMANN, *La digalène* (Therapeutische Monatshefte, juillet 1905).
- (341) WOLF (H.), *Ueber die Therapeutische Wirkung des Digitoxins* (Aerzth. Mitth. a Baden, Karlsruhe, 1896, I, 169 173).
- (342) WÖSCHER (A.), *Ueber den Einfluss des Nicotins und Digitalins auf die Kohlensäureauscheidung des Tierkörpers (Nach. versuchen am Kaninchen)*; in-8°, Erlangen, 1891.
- (343) WYBAUW, *Beitrag zur Kenntniss der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe* (Archiv. f. Exp. Path. u. Pharm., XXII, 434, 1900).

Z

- (344) ZERNER (T. J.), *Ueber den Einfluss der Digitalis auf die Respiration* (Wien., Klin. Wehnschr., 1891, IV, 679-702).
- (345) ZIEMSEN, *Sur quelques nouveaux médicaments*, etc. (Apoth. Zeit., IX, 1894, p. 978).
- (346) ZIEGENBEIN (H.), *Wertbestimmung des Digitalisblätter* (Arch. des Pharm., 1902, Heft. 6, S. 466, thèse 6).
-

VU : BON A IMPRIMER :

Montpellier, le 3 janvier 1908.

Le Président de la thèse,

F. JADIN.

VU ET APPROUVÉ :

Montpellier, le 7 janvier 1908.

Le Directeur de l'Ecole,

G. MASSOL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 4 janvier 1908.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

A. BENOIST.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.	9

PREMIÈRE PARTIE.

Etude botanique, historique et spéciale des principes actifs.

CHAPITRE I. Botanique.	15
— II. Historique.	23
— III. Etude chimique.	31
— IV. <i>Digitalinum verum</i>	44
— V. Digitonine.	54
— VI. Digitoxine.	64
— VII. Digitophylline.	71
— VIII. Digitaléine.	74
— IX. Réactions caractéristiques.	82

DEUXIÈME PARTIE.

Dosages comparatifs de Digitaline cristallisée chloroformique dans les préparations digitaliques et dans les Digitalines.

CHAPITRE I. Procédé de dosage de la Digitaline cristallisée. ...	89
— II. Essai des Digitalines non chloroformiques.	95
— III. Essai des Digitalines amorphes chloroformiques.	101
— IV. Essai des Digitalines cristallisées.	104
— V. Essai des semences.	114

CHAPITRE VI. Essai des feuilles de la Digitale sauvage et cultivée des Vosges et des Pyrénées.....	116
— VII. Essai des préparations galéniques,.....	120
— VIII. Essai de la Digalène.....	131
— IX. Essai du dialysé Golaz.....	133
— X. Essai de l'Energétène de Digitale Byla.	138
— XI. Essai de l'extrait fluide de Digitale fraîche stérilisée.....	143
— XII. Oxydases de la Digitale.....	147

TROISIÈME PARTIE.

Détermination expérimentale de la toxicité de la Digitale sauvage et de la Digitale cultivée des Vosges et des Pyrénées.

CHAPITRE I. Technique opératoire.....	151
— II. Etude comparative sur la toxicité des préparations galéniques de la Digitale sauvage et de la Digitale cultivée.....	155
Toxicité de l'Energétène et de la Digalène,.....	167
CONCLUSIONS.....	175
BIBLIOGRAPHIE DE LA DIGITALE.....	179

